

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2002 年 8 月 8 日 (08.08.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/060890 A1(51) 国際特許分類: C07D 313/00, 405/14, 407/06,
493/10, 493/04, A61K 31/335, 31/336, 31/4427, 31/4523,
31/455, 31/4025, 31/5377, 31/496, 31/74, A61P 43/00,
7/00, 35/00, 35/04, 29/00, 19/02, 27/02, C12P 17/02104-8305 東京都 中央区 京橋一丁目 5 番 8 号 Tokyo
(JP). エーザイ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒
112-8088 東京都 文京区 小石川 4 丁目 6 番 10 号
Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/00848

(72) 発明者; および

(22) 国際出願日: 2002 年 2 月 1 日 (01.02.2002)

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 水井 佳

(25) 国際出願の言語: 日本語

治 (MIZUI, Yoshiharu) [JP/JP]; 〒 305-0051 茨城

(26) 国際公開の言語: 日本語

県 つくば市 二の宮 4-5-74 Ibaraki (JP). 酒

(30) 優先権データ:
特願 2001-25458 2001 年 2 月 1 日 (01.02.2001) JP

井 孝 (SAKAI, Takashi) [JP/JP]; 〒 305-0035 茨城

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): メルシヤ
ン株式会社 (MERCIAN CORPORATION) [JP/JP]; 〒

県 つくば市 松代 5-6-3 Ibaraki (JP). 山本 聡

司 (YAMAMOTO, Satoshi) [JP/JP]; 〒 302-0124 茨

城県 守谷市 美園 3-9-7 Ibaraki (JP). 米田 恵介

(KOMEDA, Keisuke) [JP/JP]; 〒 305-0031 茨城県 つく

ば市 吾妻 1-4-3 602 107 Ibaraki (JP). 藤田

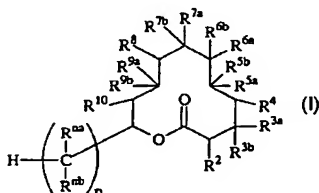
雅宣 (FUJITA, Masanori) [JP/JP]; 〒 300-1206 茨城県

牛久市 ひたち野西 1 2 8-3-6 Ibaraki (JP). 奥田 彰

[続葉有]

(54) Title: NOVEL PHYSIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES

(54) 発明の名称: 新規生理活性物質





文 (OKUDA, Akifumi) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城県 つくば市松代1-14-11 サンヒルズ松代303号 Ibaraki (JP). 岸くみ子 (KISHI, Kumiko) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城県 つくば市松代1-16-21 クレセント重興A102号 Ibaraki (JP). 新島 淳 (NIJIMA, Jun) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城県 つくば市松代1-14-10 クレスト松代B202号 Ibaraki (JP). 永井 光雄 (NAGAI, Mitsuo) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城県 つくば市松代5-2-35 Ibaraki (JP). 岡本 淳 (OKAMOTO, Kiyoshi) [JP/JP]; 〒305-0856 茨城県 つくば市観音台1-34-16 ルミナス観音台503 Ibaraki (JP). 岩田 正夫 (IWATA, Masao) [JP/JP]; 〒305-0045 茨城県 つくば市梅園2-12-17 203 Ibaraki (JP). 小竹 良彦 (KOTAKE, Yoshihiko) [JP/JP]; 〒300-0832 茨城県土浦市桜ヶ丘町39-13 Ibaraki (JP). 上仲 俊光 (UENAKA, Toshimitsu) [JP/JP]; 〒300-1233 茨城県牛久市栄町2-7-1 栄マンション203 Ibaraki (JP). 浅井 直樹 (ASAI, Naoki) [JP/JP]; 〒305-0047 茨城県 つくば市千現2-4-4 Ibaraki (JP). 松藤 素子 (MATSUFUJI, Motoko) [JP/JP]; 〒201-0005 東京都 狛江市 岩戸南3-23-5 Tokyo (JP). 鮫島 朋宏 (SAMESHIMA, Tomohiro) [JP/JP]; 〒251-0052 神奈川県 藤沢市 藤沢1-3-7 501 Kanagawa (JP). 河村 直人 (KAWAMURA, Naoto) [JP/JP]; 〒242-0007 神奈川県 大和市 中央林間6-2-1 207 Kanagawa (JP). 土橋 和之 (DOBASHI, Kazuyuki) [JP/JP]; 〒257-0013 神奈川県 秦野市 南が丘3-4-1 5-204 Kanagawa (JP). 中島 崇 (NAKASHIMA, Takashi) [JP/JP]; 〒251-0021 神奈川県 藤沢市 鶴沼神明2-9-2 Kanagawa (JP). 吉田 政史 (YOSHIDA, Masashi) [JP/JP]; 〒253-0017 神奈川県 茅ヶ崎市 松林2-15-7 Kanagawa (JP). 土田 外志夫 (TSUCHIDA, Toshio) [JP/JP]; 〒242-0007 神奈川県 大和市 中央林間4-24-1 6 Kanagawa (JP). 竹田 晋 (TAKEDA, Susumu) [JP/JP]; 〒232-0071 神奈川県 横浜市 南区 永田北2-23-1 408 Kanagawa (JP).

山田 智也 (YAMADA, Tomonari) [JP/JP]; 〒425-0086 静岡県 焼津市 小土1317-1 Shizuoka (JP). 則久 幸司 (NORIHISA, Koji) [JP/JP]; 〒438-0078 静岡県 磐田市 中泉1799-223 Shizuoka (JP). 矢守 隆夫 (YAMORI, Takao) [JP/JP]; 〒162-0836 東京都 新宿区 南町34-2 102 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 古谷 馨, 外 (FURUYA, Kaoru et al.); 〒103-0007 東京都 中央区 日本橋浜町2-17-8 浜町花長ビル6階 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明細書

新規生理活性物質

技術分野

本発明は 12 員環マクロライド系化合物およびその抗腫瘍活性に関する。さらに詳しくは、遺伝子発現を変化させることにより、例えば VEGF 産生を阻害して、血管新生を阻害する癌治療剤、特に固形癌治療剤、癌転移抑制剤、糖尿病性網膜症治療剤、リウマチ性関節炎治療剤、血管腫治療剤に関する。

従来技術

従来、細胞毒性を有する化合物が抗癌剤として使われ、細胞毒性を指標とした多くのスクリーニングが行われてきた。その結果、抗癌剤の殆どは癌細胞と同時に細胞増殖が活発な組織、例えば骨髄・腸管上皮等にも障害を及ぼし、患者の QOL 改善には至っていない。

また、抗癌剤による治療は、白血病にはかなり効果が期待できるようになったものの、必ずしも固形腫瘍に対して有効だとは言えず、固形腫瘍に対して有効な抗癌剤は未だ数が限られているのが現状である。

微生物の発酵産物からも、抗癌剤として使用できることを期待して、主に *in vitro* での細胞毒性を指標としたスクリーニングが行われてきた。そして、数多くの細胞障害性を有する化合物が見出されたが、その多くは *in vitro* での細胞障害性が認められるのみで、*in vivo* で抗癌作用が見出されている化合物は少なく、固形腫瘍に対して有効性が示されている化合物は更に少ない。

発明の開示

本発明の課題は微生物の発酵産物より、*in vivo* で有効で、しかも固形腫瘍に対しても効果が期待できる化合物を見出すことにある。

癌化は、正常細胞の遺伝子に変異し、正常とは異なった遺伝子が発現することに

より引き起こされると考えられている。そこで発明者らは、癌細胞の遺伝子発現を変化させることにより、癌細胞の増殖を抑制できるのではないかと考えた。例えば、癌遺伝子・癌抑制遺伝子の発現を変化させることにより、あるいは cell cycle に関与する遺伝子の発現を変化させることにより、癌細胞の増殖を変化させることが可能であろうと考えられた。

発明者らは、遺伝子発現の変化を起こす化合物、その中でも特に低酸素状態での VEGF 産生を抑制する化合物が、癌による血管新生を抑制し固形腫瘍にも有効なのではないかと考えた。そして微生物の発酵産物より、低酸素刺激 U251 細胞の VEGF 産生を指標としてスクリーニングを行い、VEGF 産生を抑制して血管内皮細胞の増殖を抑制し、更に *in vivo* で固形腫瘍の増殖を抑制する新規な生理活性物質、12 員環マクロライド系化合物（以下、これを 11107A～11107BJ と称する）を見出し、更にこれらを化学的に修飾した化合物（以下、これを 11107 誘導体と称する）も固形腫瘍の増殖を抑制する活性を有することを見出した。

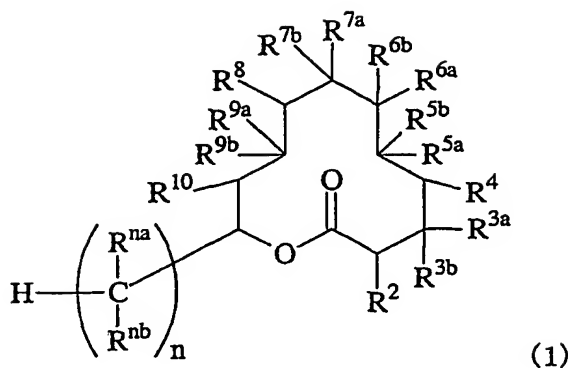
本発明は以下に定義した化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物を提供する。水和物は薬理学上許容される水和物が好ましい。

但し、各主題化合物はそれぞれ式により定義されている。これらはいずれも以下に記載した限定項 1 および 2 により減縮されている。また限定項 3 に記載した化合物を含まない。

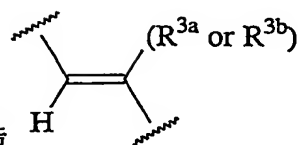
各式における R^2 などの置換基はその式毎に定義されている。

さらに本発明は、各化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物の医薬用途も提供する。即ちそれらのいずれかを含む医薬組成物、医薬品、疾病の予防、治療、改善方法、その治療剤の製造への化合物の用途などである。

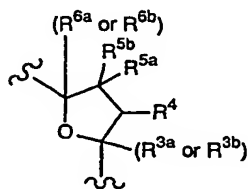
1. 式 (1) で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。



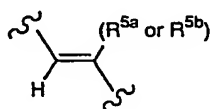
式 (1) 中、 n は 3 ないし 12 の整数をあらわす、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10} 、 R^{na} および R^{nb} は同一または異なって (1) 水素、(2) ヒドロキシまたは (3) それぞれ置換基を有していても良い①メチル、② C_{1-22} アルコキシ、③ $ArCH_2O-$ (式中、 Ar はそれぞれ置換基を有していても良い C_{6-14} アリールまたは 5 員環ないし 14 員環ヘテロアリールを表す)、④ C_{2-22} アシロキシ、⑤ C_{3-22} 不飽和アシロキシ、⑥ R^cOOCO- (式中、 R^c はそれぞれ置換基を有していても良い C_{6-14} アリール、5 員環ないし 14 員環ヘテロアリール、 C_{1-22} アルコキシ、不飽和 C_{2-22} アルコキシ、 C_{6-14} アリールオキシまたは 5 員環ないし 14 員環ヘテロアリールオキシを表す)、⑦ C_{1-22} アルキルスルホニルオキシ、⑧ベンゼンスルホニルオキシまたは⑨ $R^{s1}R^{s2}R^{s3}SiO-$ (式中、 R^{s1} 、 R^{s2} 、 R^{s3} は同一または異なってメチル、エチル、 i -プロピル、 t -ブチルまたはフェニルを表す)、(4) ハロゲンまたは (5) $R^{N1}R^{N2}N-R^M-$ (式中、 R^M は単結合もしくは $-CO-O-$ を表す； R^{N1} 、 R^{N2} は 1) 同一または異なって①水素あるいは②それぞれ置換基を有していても良い(i) C_{1-22} アルキル、(ii)不飽和 C_{3-22} アルキル、(iii) C_{2-22} アシル、(iv)不飽和 C_{3-22} アシル、(v) C_{6-14} アリール、(vi) 5 員環ないし 14 員環ヘテロアリール、(vii)ベンジル、(viii) C_{1-22} アルキルスルホニルまたは(ix)ベンゼンスルホニルを表すか、2) もしくは $-NR^{N1}R^{N2}$ が一緒になって置換基を有していても良い 3 員環ないし 14 員環の含窒素非芳香族複素環を表す) を意味し；さらに、 R^2 は



R^{3a} または R^{3b} のどちらか一方と単結合を形成し部分構造 を表しても良い；さらに、 R^{3a} 、 R^{3b} が一緒になってケトン構造 ($=O$) を表すかもしくはオキシム構造 ($=NOR^{\circ x}$ (式中、 $R^{\circ x}$ はそれぞれ置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル、不飽和 C_{3-22} アルキル、 C_{6-14} アリール、5員環ないし14員環ヘテロアリールまたはベンジルを表す)) を表しても良い；さらに、 R^{3a} または R^{3b} のいずれか一方と R^{6a} または R^{6b} のいずれか一方が酸素と結合し部分構造



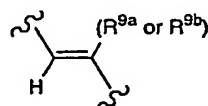
を表しても良い；さらに、 R^4 は R^{5a} または R^{5b} のどちらか一方



と単結合を形成し部分構造

を表しても良い；さらに、 R^{5a} と R^{5b}

が一緒になってケトン構造 ($=O$) を表すかもしくはオキシム構造 ($=NOR^{\circ x}$) を表しても良い；さらに、 R^{6a} と R^{6b} が一緒になってスピロオキシラン環またはエキソメチレンを表しても良い；さらに、 R^{6a} と R^{6b} のどちらか一方と R^{7a} と R^{7b} のどちらか一方が一緒になって1, 3-ジオキサラン環を形成しても良い；さらに、 R^{7a} と R^{7b} が一緒になってケトン構造 ($=O$) を表すかまたはオキシム構造 ($=NOR^{\circ x}$) を表しても良い；さらに、 R^8 は R^{9a} または R^{9b} のどちらか一方と単結合



を形成し部分構造

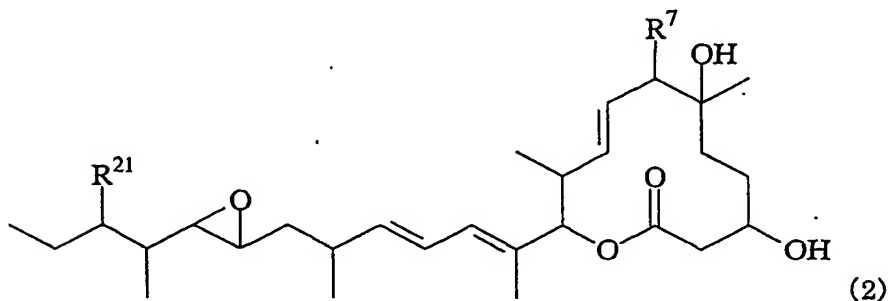
を表しても良い；さらに、 R^{9a} と R^{9b} は一緒にな

ってケトン構造 ($=O$) を表すかまたはオキシム構造 ($=NOR^{\circ x}$) を表しても良い；さらに、隣接する二つの R^{na} が単結合を形成したエチレン構造を0ないし3個有する；さらに、2つの R^{na} が一緒になって酸素と結合して形成されるエポキシ構造を0ないし2個有しても良い；さらに、2つの R^{na} が一緒になって形成される

2-オキソ-1, 3-ジオキサン環構造を1個を表しても良い；さらに、同一炭素上の R^{n^a} と R^{n^b} が一緒になってケトン構造(=O)またはオキシム構造(=NOR^{ox})を表しても良い；

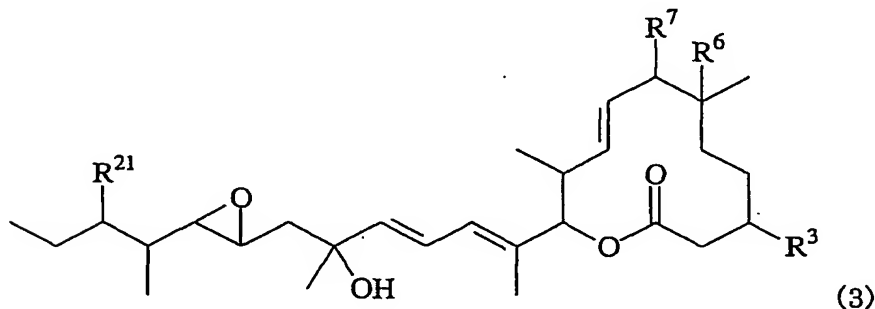
但し、

(限定項1) 上記化合物が下記式(2)で表されるとき、



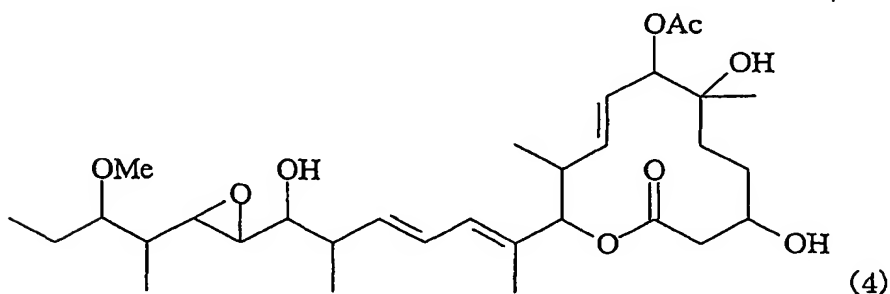
R^7 および R^{21} の少なくともいずれかはヒドロキシ、アセトキシまたはメトキシであり；

(限定項2) 上記化合物が下記式(3)で表されるとき、



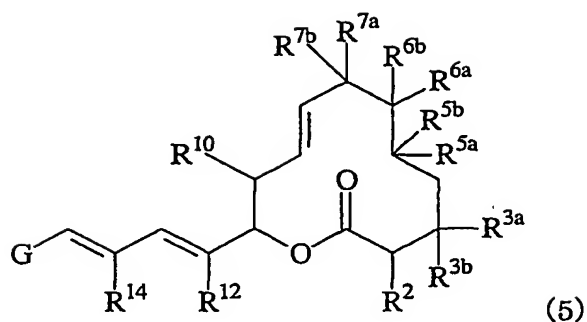
R^7 はヒドロキシまたはアセトキシであり、 R^3 、 R^6 および R^{21} はOHであり；

(限定項3) 式(4)で表される化合物は除く。



2. 式(5)で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれ

らの水和物。



式 (5) 中、

R^2 、 R^{10} 、 R^{12} および R^{14} は同一または異なって水素またはメチルを表す；

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} は同一または異なって

- (1) 水素、
- (2) ヒドロキシ、
- (3) それぞれ置換基を有していても良い

- ① C_{1-22} アルキル、
- ② C_{1-22} アルコキシ、
- ③ $ArCH_2O-$ (式中、 Ar はそれぞれ置換基を有していても良い C_{6-14} アリールまたは 5 員環ないし 14 員環ヘテロアリールを表す)、
- ④ C_{2-22} アシロキシ、
- ⑤ C_{3-22} 不飽和アシロキシ、
- ⑥ $-OCOR^{c0}$ (式中、 R^{c0} はそれぞれ置換基を有していても良い (i) C_{6-14} アリール、(ii) 5 員環ないし 14 員環ヘテロアリール、(iii) C_{1-22} アルコキシ、(iv) 不飽和 C_{2-22} アルコキシ、(v) C_{6-14} アリールオキシまたは (vi) 5 員環ないし 14 員環ヘテロアリールオキシを表す)、
- ⑦ C_{1-22} アルキルスルホニルオキシ、
- ⑧ ベンゼンスルホニルオキシ

または

- ⑨ $-OSiR^{s1}R^{s2}R^{s3}$ (式中、 R^{s1} 、 R^{s2} 、 R^{s3} は同一または異なってメチル、エチル、*i*-プロピル、*t*-ブチルまたはフェニルを表す)、

(4) ハロゲン

または

(5) $-R^M-NR^{N1}R^{N2}$ {式中、 R^M は単結合もしくは $-O-CO-$ を表す； R^{N1} 、 R^{N2} は1) 同一または異なって①水素あるいは②それぞれ置換基を有していても良い(i) C_{1-22} アルキル、(ii)不飽和 C_{3-22} アルキル、(iii) C_{2-22} アシル、(iv)不飽和 C_{3-22} アシル、(v) C_{6-14} アリール、(vi) 5員環ないし14員環ヘテロアリール、(vii)ベンジル (viii) C_{1-22} アルキルスルホニルまたは (ix) ベンゼンスルホニルを表すか、もしくは2) $NR^{N1}R^{N2}$ が一緒になって置換基を有していても良い3員環ないし14員環の含窒素非芳香族複素環を表しても良い}を表す；

 R^{7a} と R^{7b} は

(1) それぞれ異なって

1) 水素、

2) $-OR^H$ (式中、 R^H は水素、メチル、アセチル)、3) $-OR^D$ (式中、 R^D はそれぞれ置換基を有していても良い(i) C_{1-22} アルキル(ただし、メチルの場合は必ず置換基を有する)、(ii) $-CH_2Ar$ 、(iii) C_{3-22} アシル、(iv) C_{3-22} 不飽和アシル、(v) $-COR^{Co}$ 、(vi) C_{1-22} アルキルスルホニル、

(vii) ベンゼンスルホニルまたは

(viii) $-SiR^{s1}R^{s2}R^{s3}$ を表す)

または

4) $-R^M-NR^{N1}R^{N2}$

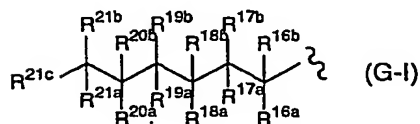
であるか、または

(2) R^{7a} と R^{7b} が一緒になって①ケトン構造(=O)を表すかまたはオキシム構造(=NOR^{ox}：式中、 R^{ox} はそれぞれ置換基を有していても良

い① C_{1-22} アルキル、②不飽和 C_{3-22} アルキル、③ C_{6-14} アリール、④5員環ないし14員環ヘテロアリールまたは⑥ベンジルを表す)を表す；
 さらに、 R^{3a} 、 R^{3b} が一緒になってケトン構造(=O)を表すかもしくはオキシム構造(=NOR^{ox})をあらわしても良い；
 さらに、 R^{6a} と R^{6b} が一緒になってスピロオキシラン環またはエキソメチレンを表しても良い；
 さらに、 R^{6a} と R^{6b} のどちらか一方と R^{7a} と R^{7b} のどちらか一方が一緒になって1,3-ジオキシラン環を形成しても良い；

Gは

[1]



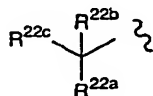
{式中、 R^{16a} 、 R^{16b} は同一または異なって水素、メチルまたはヒドロキシを表す；

R^{17a} 、 R^{17b} 、 R^{18a} 、 R^{18b} 、 R^{19a} 、 R^{19b} 、 R^{20a} 、 R^{20b} 、 R^{21a} および R^{21b} は同一または異なって

- (1) 水素、
- (2) 置換基を有していても良いメチル、
- (3) $-OR^H$ 、
- (4) $-OR^D$ 、
- (5) ハロゲン

または

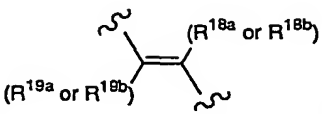
- (6) $-R^M-NR^{N1}R^{N2}$ を表す；

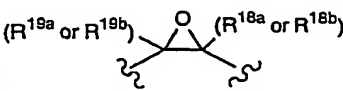


R^{21c} は(1)水素または(2) R^{22a} (式中、 R^{22a} 、 R^{22b} および R^{22c} は同一または異なって①水素、②メチル、③ヒドロキシ、④ $-OR^H$ 、⑤ $-OR^D$ 、⑥ $-R^M-NR^{N1}R^{N2}$ または⑦ハロゲンを意味する；

さらに、

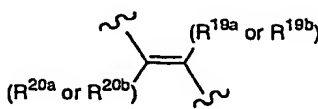
R^{18a} または R^{18b} のどちらか一方と R^{19a} または R^{19b} のどちらか一方と一緒に

なって単結合を形成し部分構造  を表すか、または酸素と結

合して部分構造  を表しても良い；

さらに、

R^{19a} または R^{19b} のどちらか一方と R^{20a} または R^{20b} のどちらか一方と一緒に

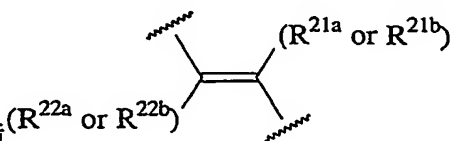
なって単結合を形成し  を表しても良い；

さらに、

R^{21a} と R^{21b} が一緒になって①ケトン構造 ($=O$) を表すかまたは②オキシム構造 ($=NOR^{ox}$) を表しても良い；

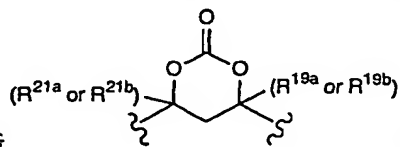
さらに、

R^{21a} または R^{21b} のどちらか一方と R^{22a} または R^{22b} のどちらか一方と一緒に

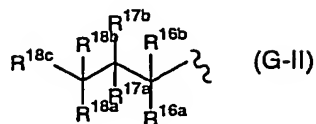
なって部分構造  を表しても良い；

さらに、

R^{19a} または R^{19b} のどちらか一方と R^{21a} または R^{21b} のどちらか一方と一緒に

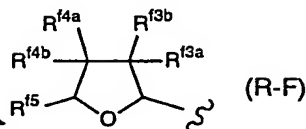
なって部分構造  を表しても良い}、

[2]



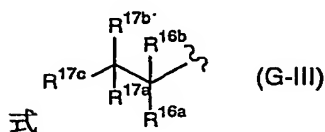
{式中、

R^{16a} 、 R^{16b} 、 R^{17a} 、 R^{17b} 、 R^{18a} 、 R^{18b} は式 (G-I) 中の定義と同義で

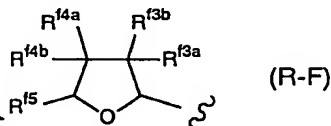


ある； R^{18c} は (1) 水素または (2) 式 (式中、 R^{f3a} 、 R^{f3b} 、 R^{f4a} および R^{f4b} は同一または異なって水素、メチル、ヒドロキシ、メトキシまたはアセトキシを表し、 R^{f5} はメチルまたはエチルを表す) を表す} で表されるか、または

[3]

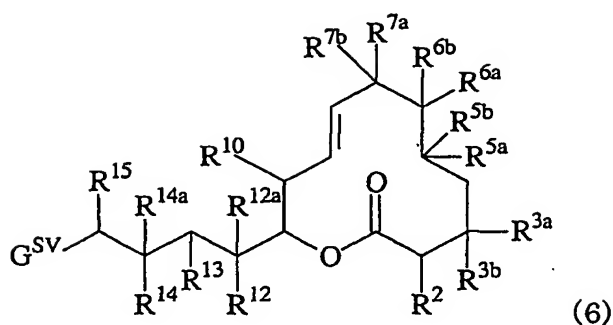


{式中、 R^{16a} 、 R^{16b} 、 R^{17a} 、 R^{17b} は式 (G-I) 中の定義と同義である； R^{17c} は (1) 水素または (2) 式



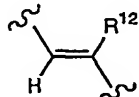
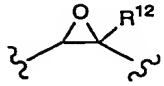
(式中、 R^{f3a} 、 R^{f3b} 、 R^{f4a} および R^{f4b} は同一または異なって水素、メチル、ヒドロキシ、メトキシまたはアセトキシを表し、 R^{f5} はメチルまたはエチルを表す) を表す} で表される；但し、限定項 1、2 および 3 を含む。

3. 式 (6) で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

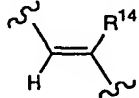
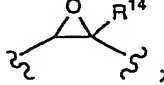


式 (6) 中、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{10} 、 R^{12} および R^{14} は式5の定義と同義である；

R^{12a} および R^{13} は (1) それぞれ水素を表すかまたは (2) 一緒になって①単結

合を形成し  を表すかまたは②エポキシを形成し  をあらわす；

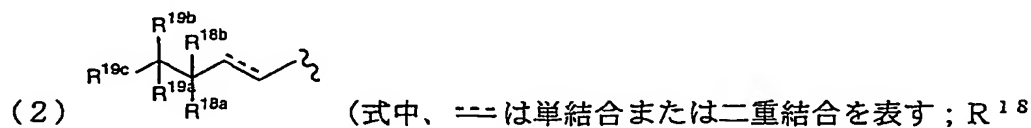
R^{14a} および R^{15} は (1) それぞれ水素を表すかまたは (2) 一緒になって①単結

合を形成し  を表すかまたは②エポキシを形成し  をあらわす；

ただし、式 (6) においては (1) R^{12a} および R^{13} が一緒になって単結合を形成する場合は R^{14a} と R^{15} は①それぞれ水素であるかまたは②一緒になってエポキシであり、(2) R^{14a} および R^{15} が一緒になって単結合を形成する場合は R^{12a} と R^{13} は①それぞれ水素であるかまたは②一緒になってエポキシである；

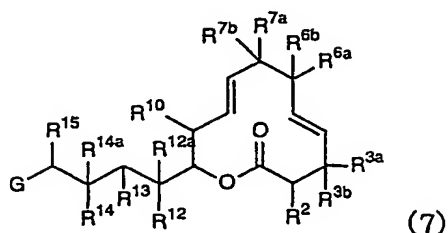
G^{SV} は

(1) 式 (5) のGの定義と同義であるか、または

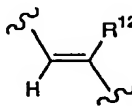


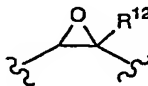
a 、 R^{18b} 、 R^{19a} および R^{19b} は式5の定義と同義である； R^{19c} は水素、 C_{1-4} アルキルを表す)を表す。

4. 式 (7) で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

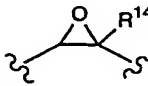


式 (7) 中、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} および G は式 5 の定義と同義である； R^{12a} および R^{13} は (1) それぞれ水素を表す

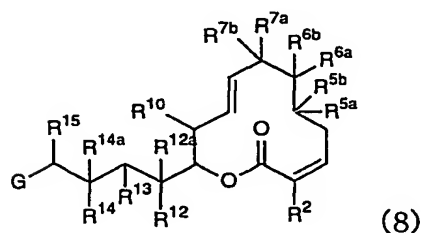
かまたは (2) 一緒になって①単結合を形成し  を表すかまたは②エポキシ

シを形成し  をあらわす； R^{14a} および R^{15} は (1) それぞれ水素を表す

かまたは (2) 一緒になって①単結合を形成し  を表すかまたは②エポキシ

シを形成し  を表す。

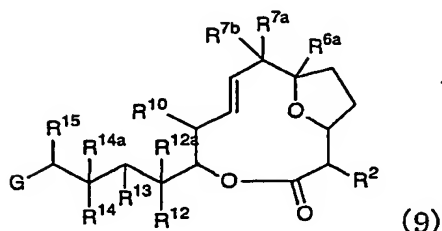
5. 式 (8) で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。



式 (8) 中、 R^2 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} および G は式 5 の定義と同義である； R^{12a} 、 R^{13} 、 R^{14a} および R^{15} は式 7 の定義

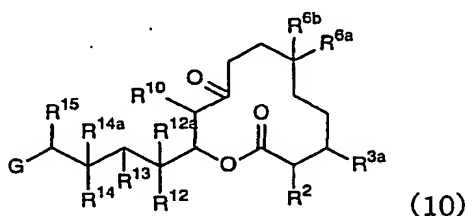
と同義である。

6. 式 (9) で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。



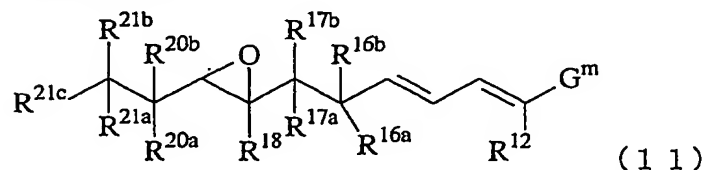
式 (9) 中、 R^2 、 R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} および G は式 5 の定義と同義である； R^{12a} 、 R^{13} 、 R^{14a} および R^{15} は式 7 の定義と同義である。

7. 式 (10) で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。



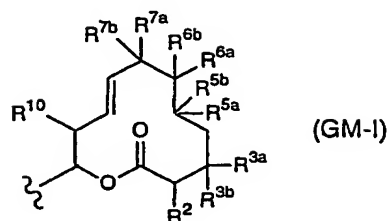
式 (10) 中、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} および G は式 5 の定義と同義であり； R^{12a} 、 R^{13} 、 R^{14a} および R^{15} は式 7 と同義である。

8. 式 (11) で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。



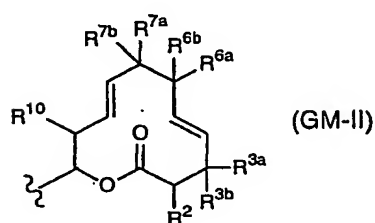
式 (11) 中、 R^{12} 、 R^{16a} 、 R^{16b} 、 R^{17a} 、 R^{17b} 、 R^{20a} 、 R^{20b} 、 R^{21a} 、 R^{21b} および R^{21c} は式 5 の定義と同義である； R^{18} は水素またはメチルを表す； G^m は

(1)



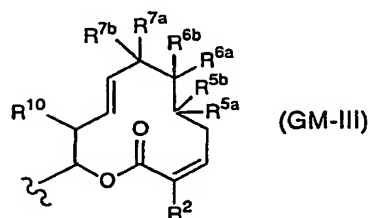
(式中、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} および R^{10} は式5の定義と同義である。)、

(2)



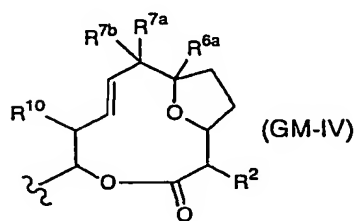
(式中、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} および R^{10} は式7の定義と同義である)、

(3)



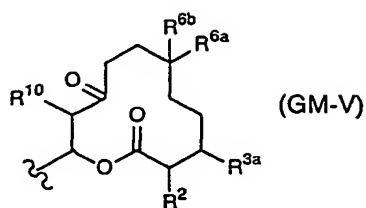
(式中、 R^2 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} および R^{10} は式8の定義と同義である)、

(4)



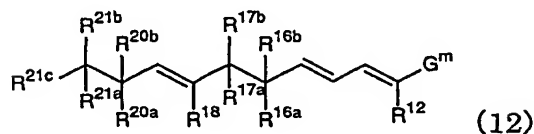
(式中、 R^2 、 R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^{7b} および R^{10} は式9の定義と同義である) または

(5)



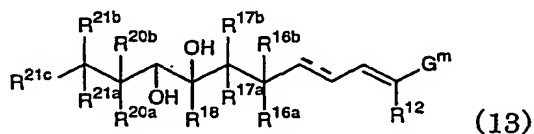
(式中、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{6a} 、 R^{6b} および R^{10} は式10の定義と同義である)で表される； 但し、限定項1、2および3を含む。

9. 式(12)で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。



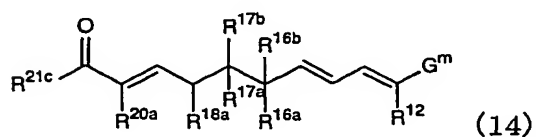
式(12)中、 R^{12} 、 R^{16a} 、 R^{16b} 、 R^{17a} 、 R^{17b} 、 R^{20a} 、 R^{20b} 、 R^{21a} 、 R^{21b} および R^{21c} は式5の定義と同義である； R^{18} および G^m は式11の定義と同義である。

10. 式(13)で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。



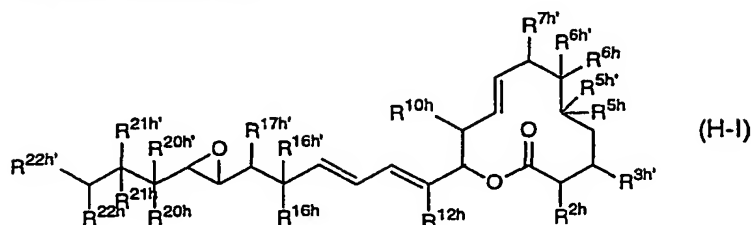
式(13)中、 \equiv は単結合または二重結合を表す； R^{12} 、 R^{16a} 、 R^{16b} 、 R^{17a} 、 R^{17b} 、 R^{20a} 、 R^{20b} 、 R^{21a} 、 R^{21b} および R^{21c} は式5の定義と同義である； R^{18} および G^m は式11の定義と同義である。

11. 式(14)で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。



式(14)中、 R^{12} 、 R^{16a} 、 R^{16b} 、 R^{17a} 、 R^{17b} 、 R^{18a} 、 R^{20a} 、 R^{20b} および R^{21c} は式5の定義と同義である； G^m は式11の定義と同義である。

12. 式 (H-I) で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。



式 (H-I) 中、 R^{2h} 、 R^{5h} 、 R^{6h} 、 R^{10h} 、 R^{12h} 、 R^{16h} 、 R^{20h} 、 R^{21h} および R^{22h} は同一または異なって

- (1) 水素、
- (2) メチル、
- (3) ヒドロキシメチル、または
- (4) C_{2-8} アシロキシメチルを表す；

$R^{3h'}$ 、 $R^{5h'}$ 、 $R^{6h'}$ 、 $R^{7h'}$ 、 $R^{16h'}$ 、 $R^{17h'}$ 、 $R^{20h'}$ 、 $R^{21h'}$ および $R^{22h'}$ は同一または異なって

- (1) 水素、
- (2) ヒドロキシ
- (3) メトキシまたは
- (4) C_{2-8} アシロキシを表す；

R^{5h} と $R^{5h'}$ が一緒になってケトン構造 ($=O$) であっても良い； R^{21h} と $R^{21h'}$ が一緒になってケトン構造 ($=O$) であっても良い； R^{6h} と $R^{6h'}$ が一緒になってスピロオキシラン構造であっても良い；但し、限定項 1、2 および 3 を含む。

13. 式 (H-I) において、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がヒドロキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、

$R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 R^{21h} と $R^{21h'}$ が一緒になってケトン構造、 $R^{22h'}$ が水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ がヒドロキシ、 $R^{17h'}$ が水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ がヒドロキシ、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がヒドロキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ がヒドロキシ、 $R^{17h'}$ が水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がヒドロキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ がヒドロキシ、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がプロパノイルオキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、

$R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ と R^{22h} が全て水素である化合物、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} が水素、 $R^{5h'}$ がヒドロキシ、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h}が水素、R^{3h}がヒドロキシ、R^{5h}が水素、R^{5h'}がアセトキシ、R^{6h}がメチル、R^{6h'}がヒドロキシ、R^{7h'}がアセトキシ、R^{10h}とR^{12h}とR^{16h}が全てメチル、R^{16h'}とR^{17h'}がともに水素、R^{20h}がメチル、R^{20h'}が水素、R^{21h'}がヒドロキシ、R^{21h}とR^{22h'}がともに水素、R^{22h}がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 R^{3h} がアセトキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 R^{3h} がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がアセトキシメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 R^{3h} がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ が水素、 $R^{17h'}$ がヒドロキシ、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 R^{3h} がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} と $R^{20h'}$ がともに水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} がメチル、 R^{16h} と R^{1

$R^{6h'}$ と $R^{17h'}$ が全て水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{16h} がともにメチル、 R^{12h} と $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ が全て水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{12h} と R^{16h} がともにメチル、 R^{10h} と $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ が全て水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がアセトキシメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がヒドロキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がヒドロキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 R^{21h} と $R^{21h'}$ が一緒になってケトン構造、 $R^{22h'}$ が水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ と R^{6h} が全て水素、 $R^{6h'}$ がアセトキシ、 $R^{7h'}$ がヒドロキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} がメチル、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がヒドロキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} がメチル、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、

$R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} が水素、 $R^{5h'}$ がヒドロキシ、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ が水素、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ と R^{6h} と $R^{6h'}$ が全て水素、 $R^{7h'}$ がヒドロキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ が水素、 R^{6h} と $R^{6h'}$ が一緒になってスピロオキシラン構造、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ が水素、 R^{6h} と $R^{6h'}$ が一緒になってスピロオキシラン構造、 $R^{7h'}$ がヒドロキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がアセトキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ がヒドロキシ、 $R^{17h'}$ が水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 R^{21h} と $R^{21h'}$ が一緒になってケトン構造、 $R^{22h'}$ が水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、

$R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 R^{21h} が水素、 $R^{21h'}$ と $R^{22h'}$ がともにヒドロキシ、 R^{22h} がメチルである化合物、

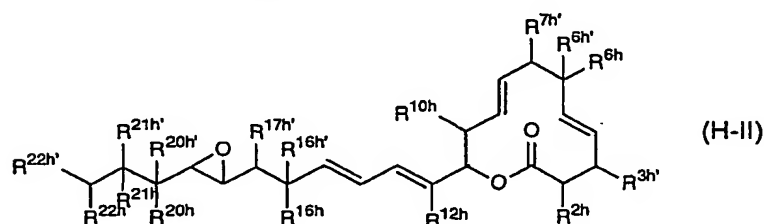
R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} が水素、 $R^{5h'}$ がヒドロキシ、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 R^{21h} が水素、 $R^{21h'}$ と $R^{22h'}$ がともにヒドロキシ、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がヒドロキシ、 R^{10h} と R^{16h} がともにメチル、 R^{12h} と $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ が全て水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

および

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ が一緒になってケトン構造、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物からなる群から選択される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

14. 式(H-II)で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。



式(H-II)中、 R^{2h} 、 R^{6h} 、 R^{10h} 、 R^{12h} 、 R^{16h} 、 R^{20h} 、 R^{21h} および R^{22h} は同一または異なって

- (1) 水素、
- (2) メチル、
- (3) ヒドロキシメチルまたは

(4) C_{2-8} アシロキシメチルを表す；

$R^{3h'}$ 、 $R^{6h'}$ 、 $R^{7h'}$ 、 $R^{16h'}$ 、 $R^{17h'}$ 、 $R^{20h'}$ 、 $R^{21h'}$ および $R^{22h'}$ は同一または異なって

(1) 水素、

(2) ヒドロキシ

(3) メトキシまたは

(4) C_{2-8} アシロキシを表す；

さらに、 R^{21h} と $R^{21h'}$ が一緒になってケトン構造(=O)であっても良い；さらに、 R^{6h} と $R^{6h'}$ が一緒になってスピロオキシラン構造であっても良い。

15. 式(H-I I)において、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がヒドロキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 R^{21h} と $R^{21h'}$ が一緒になってケトン構造、 $R^{22h'}$ が水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

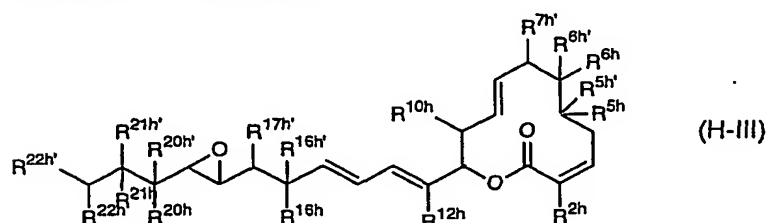
R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{6h} と $R^{6h'}$ が一緒になってスピロオキシラン構造、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がアセトキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水

素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、および

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ が水素、 $R^{17h'}$ がヒドロキシ、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物からなる群から選択される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

16. 式(H-III)で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。



式中、 R^{2h} 、 R^{5h} 、 R^{6h} 、 R^{10h} 、 R^{12h} 、 R^{16h} 、 R^{20h} 、 R^{21h} および R^{22h} は同一または異なって

- (1) 水素、
- (2) メチル、
- (3) ヒドロキシメチル、または
- (4) C_{2-8} アシロキシメチルを表す；

$R^{5h'}$ 、 $R^{6h'}$ 、 $R^{7h'}$ 、 $R^{16h'}$ 、 $R^{17h'}$ 、 $R^{20h'}$ 、 $R^{21h'}$ および $R^{22h'}$ は同一または異なって

- (1) 水素、
- (2) ヒドロキシ
- (3) メトキシまたは
- (4) C_{2-8} アシロキシを表す；

さらに、 R^{5h} と $R^{5h'}$ が一緒になってケトン構造(=O)であっても良い；さらに、 R^{21h} と $R^{21h'}$ が一緒になってケトン構造(=O)であっても良い；さらに、 R^{6h} と $R^{6h'}$ が一緒になってスピロオキシラン構造であっても良い。

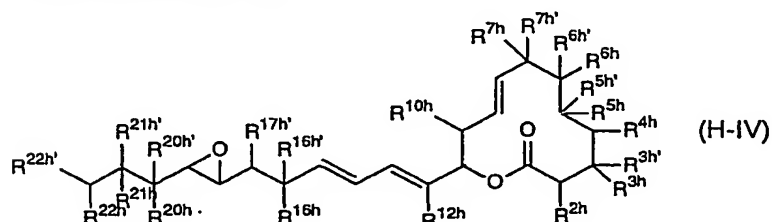
17. 式 (H-III) において、

R^{2h} が水素、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がヒドロキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がアセトキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、および

R^{2h} が水素、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物からなる群から選択される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

18. 式 (H-IV) で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。



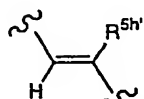
式中、 R^{2h} 、 R^{3h} 、 R^{4h} 、 R^{5h} 、 R^{6h} 、 R^{7h} 、 R^{10h} 、 R^{12h} 、 R^{16h} 、 R^{20h} 、 R^{21h} および R^{22h} は同一または異なって

- (1) 水素、
- (2) メチル、
- (3) ヒドロキシメチル、または
- (4) C_{2-8} アシロキシメチルを表す；

$R^{3h'}$ 、 $R^{5h'}$ 、 $R^{6h'}$ 、 $R^{7h'}$ 、 $R^{16h'}$ 、 $R^{17h'}$ 、 $R^{20h'}$ 、 $R^{21h'}$ および $R^{22h'}$ は同一または異なって

- (1) 水素、
- (2) ヒドロキシ
- (3) メトキシまたは
- (4) C_{2-8} アシロキシを表す；

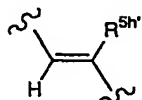
さらに、 R^{3h} と $R^{3h'}$ が一緒になってケトン構造(=O)であっても良い；さらに、 R^{5h} と $R^{5h'}$ が一緒になってケトン構造(=O)であっても良い；さらに、 R^{7h} と $R^{7h'}$ が一緒になってケトン構造(=O)であっても良い；さらに、 R^{21h} と $R^{21h'}$ が一緒になってケトン構造(=O)であっても良い；さらに、 R^{4h} と R^{5h}



が単結合を形成し、 R^{6h} と $R^{6h'}$ が一緒になってスピロオキシラン構造であっても良い；但し、限定項1、2および3を含む。

19. 式(H-IV)において

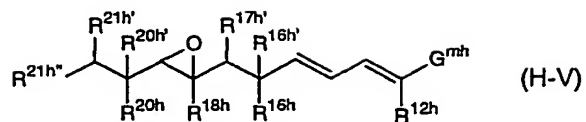
R^{2h} が水素、 R^{3h} と $R^{3h'}$ が一緒になってケトン構造、 R^{4h} と R^{5h} が単結合を



形成し、 $R^{5h'}$ が水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 R^{7h} が水素、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、および

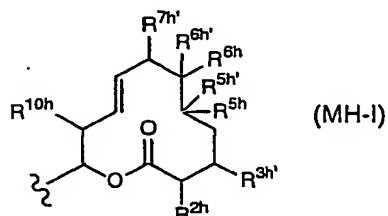
R^{2h} が水素、 R^{3h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{4h} と R^{5h} と $R^{5h'}$ が全て水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 R^{7h} と $R^{7h'}$ が一緒になってケトン構造、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物からなる群から選択される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

20. 式(H-V)で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。



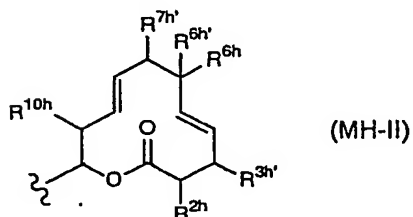
式 (H-V) 中、 R^{12h} 、 R^{16h} 、 $R^{16h'}$ 、 $R^{17h'}$ 、 R^{20h} 、 $R^{20h'}$ および $R^{21h'}$ は式 (H-I) の定義と同義である； R^{18h} は水素またはメチルを表す； $R^{21h'}$ は水素、メチルまたはエチルを表す； G^{mh} は

(1) 式



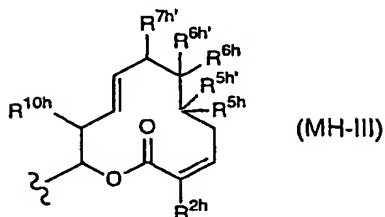
(式中、 R^{2h} 、 $R^{3h'}$ 、 R^{5h} 、 $R^{5h'}$ 、 R^{6h} 、 $R^{6h'}$ 、 $R^{7h'}$ および R^{10h} は式 (H-I) の定義と同義である。)、

(2) 式



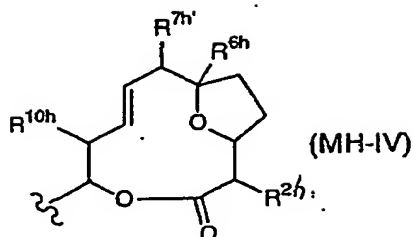
(式中、 R^{2h} 、 $R^{3h'}$ 、 R^{6h} 、 $R^{6h'}$ 、 $R^{7h'}$ および R^{10h} は式 (H-II) の定義と同義である。)

(3) 式



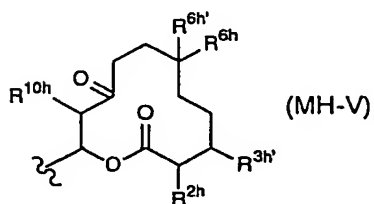
(式中、 R^{2h} 、 R^{5h} 、 $R^{5h'}$ 、 R^{6h} 、 $R^{6h'}$ 、 $R^{7h'}$ および R^{10h} は式 (H-III) の定義と同義である)、

(4) 式



(式中、 R^{2h} 、 R^{6h} 、 R^{7h} および R^{10h} は(式H-I)の定義と同義である)、
または

(5) 式



(式中、 R^{2h} 、 $R^{3h'}$ 、 R^{6h} 、 $R^{6h'}$ および R^{10h} は式(H-I)の定義と同義である)で表される；但し、限定項1、2および3を含む。

21. 式(H-V)において、

G^{mh} が式(MH-I)で表され、 R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ と R^{18h} が全て水素、 R^{20h} と $R^{21h'}$ と $R^{21h''}$ が全て水素、 $R^{20h'}$ がヒドロキシである化合物、

G^{mh} が式(MH-I)で表され、 R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ が水素、 $R^{17h'}$ がヒドロキシ、 R^{18h} と R^{20h} と $R^{20h'}$ と $R^{21h'}$ と $R^{21h''}$ が全て水素である化合物、

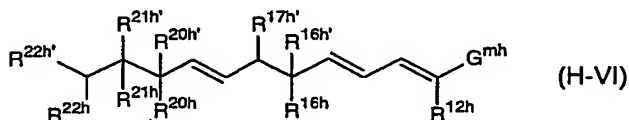
G^{mh} が式(MH-I)で表され、 R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ がヒドロキシ、 $R^{17h'}$ と R^{18h} と R^{20h} と $R^{20h'}$ と $R^{21h'}$ と $R^{21h''}$ が全て水素である化合物、

G^{mh} が式(MH-I)で表され、 R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$

$R^{1h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ が水素、 $R^{17h'}$ がヒドロキシ、 R^{18h} がメチル、 R^{20h} と $R^{20h'}$ と $R^{21h'}$ と $R^{21h''}$ が全て水素である化合物、および

G^{mh} が式 (MH-V) で表され、 R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ と R^{18h} と $R^{20h'}$ が全て水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 $R^{21h''}$ がエチルである化合物からなる群から選択される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

22. 式 (H-VI) で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。



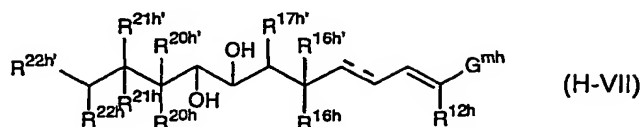
式中、 R^{12h} 、 R^{16h} 、 $R^{16h'}$ 、 $R^{17h'}$ 、 R^{20h} 、 $R^{20h'}$ 、 R^{21h} 、 $R^{21h'}$ 、 R^{22h} および $R^{22h'}$ は式 (H-I) の定義と同義である； G^{mh} は式 (H-V) の定義と同義である。

23. 式 (H-VI) において

G^{mh} が式 (MH-I) で表され、 R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ と R^{21h} がともに水素、 $R^{21h'}$ と $R^{22h'}$ がともにヒドロキシ、および R^{22h} がメチルである化合物、および

G^{mh} が式 (MH-I) で表され、 R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ と R^{21h} と $R^{22h'}$ がすべて水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、および R^{22h} がメチルである化合物からなる群から選択される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

24. 式 (H-VII) で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。



式中、 G^{mh} は式 (H-V) の定義と同義である； $=$ は単結合または二重結合を表す； R^{12h} 、 R^{16h} 、 $R^{16h'}$ 、 $R^{17h'}$ 、 R^{20h} 、 $R^{20h'}$ 、 R^{21h} 、 $R^{21h'}$ 、 R^{22h} および $R^{22h'}$ は式 (H-I) の定義と同義である。

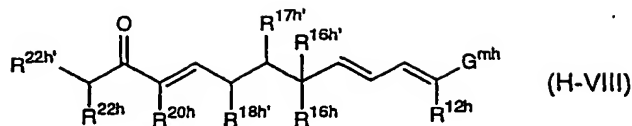
25. 式 (H-VII) において

G^{mh} が式 (MH-I) で表され、 $=$ が二重結合を表し、 R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ と R^{21h} と $R^{22h'}$ が全て水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシおよび R^{22h} がメチルである化合物、

G^{mh} が式 (MH-I) で表され、 $=$ が単結合を表し、 R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ と R^{21h} と $R^{22h'}$ が全て水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシおよび R^{22h} がメチルである化合物および

G^{mh} が式 (MH-II) で表され、 $=$ が二重結合を表し、 R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ と R^{21h} と $R^{22h'}$ がすべて水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、および R^{22h} がメチルである化合物からなる群から選択される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

26. 式 (H-VIII) で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。



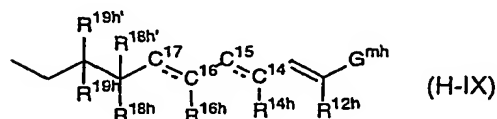
式中、 G^{mh} 、 R^{12h} 、 R^{16h} 、 $R^{16h'}$ 、 $R^{17h'}$ 、 R^{20h} 、 R^{22h} および $R^{22h'}$ は式(H-I)と同義である； $R^{18h'}$ は水素またはヒドロキシを表す。

27. 式(H-VIII)において、

G^{mh} が式(MH-I)で表され、 R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 $R^{18h'}$ がヒドロキシ、 R^{20h} がメチル、 $R^{22h'}$ がヒドロキシ、および R^{22h} がメチルである化合物、および

G^{mh} が式(MH-I)で表され、 R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 $R^{18h'}$ がヒドロキシ、 R^{20h} がメチル、 $R^{22h'}$ が水素、および R^{22h} がメチルである化合物からなる群から選択される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

28. 式(H-IX)で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。



式中、 G^{mh} は式H-Vの定義と同義である； $C^{14}=C^{15}$ および $C^{16}=C^{17}$ は同一または異なって単結合または二重結合を表す； R^{12h} 、 R^{16h} 、 R^{18h} は式(H-V)と同義である； R^{14h} は水素またはメチルをあらわす； $R^{18h'}$ は水素またはヒドロキシを表す； R^{19h} および $R^{19h'}$ は(1)同一または異なって水素、メチルまたはヒドロキシを表すか、または(2) R^{19h} と $R^{19h'}$ が一緒になってケトン構造(=O)を表す。

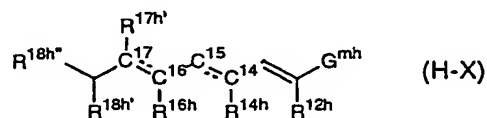
29. 式 (H-I X) において

G^{mh} が式 (MH-I) で表され、 $c^{14}=c^{15}$ は二重結合であり、 $c^{16}=c^{17}$ は単結合であり、 R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 R^{14h} と R^{18h} と R^{19h} が全て水素、および $R^{18h'}$ と $R^{19h'}$ がともにヒドロキシである化合物、

G^{mh} が式 (MH-I) で表され、 $c^{14}=c^{15}$ は単結合であり、 $c^{16}=c^{17}$ は二重結合であり、 R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{14h} がともにメチル、 R^{12h} と R^{16h} がともに水素、 R^{18h} がメチル、 $R^{18h'}$ がヒドロキシであり、 R^{19h} と $R^{19h'}$ が一緒になってケトン構造である化合物、および

G^{mh} が式 (MH-I) で表され、 $c^{14}=c^{15}$ は単結合であり、 $c^{16}=c^{17}$ は二重結合であり、 R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{14h} がともにメチル、 R^{12h} と R^{16h} がともに水素、 R^{18h} がメチル、 $R^{18h'}$ がヒドロキシ、 R^{19h} が水素、 $R^{19h'}$ がヒドロキシである化合物からなる群から選択される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

30. 式 (H-X) で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。



式中、 G^{mh} 、 R^{16h} 、 $R^{17h'}$ は式 (H-V) の定義と同義であり； R^{14h} は水素またはメチルを表す； $c^{14}=c^{15}$ および $c^{16}=c^{17}$ は同一または異なって単結合または二重結合を表す； $R^{18h'}$ は水素またはヒドロキシであり； $R^{18h''}$ は(1)メチルまたは(2)式 (R-F) を表す。

31. 式 (H-X) において

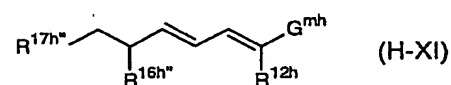
G^{mh} が式 (MH-I) で表され、 $R^{18h''}$ が式 (R-F) で表され、 $c^{14}=c^{15}$ は

二重結合であり、 $c^{16}=c^{17}$ は単結合であり、 R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 R^{14h} と $R^{17h'}$ がともに水素、 $R^{18h'}$ がヒドロキシであり、 R^{f3a} と R^{f5} がともにメチルで、 R^{f3b} と R^{f4b} がともに水素で、 R^{f4a} がヒドロキシである化合物、

G^{mh} が式 (MH-I) で表され、 $c^{14}=c^{15}$ は単結合であり、 $c^{16}=c^{17}$ は二重結合であり、 R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{14h} がともにメチル、 R^{12h} と R^{16h} と $R^{17h'}$ が全て水素、 $R^{18h'}$ がヒドロキシであり、 $R^{18h''}$ がメチルである化合物、および

G^{mh} が式 (MH-I) で表され、 $c^{14}=c^{15}$ は二重結合であり、 $c^{16}=c^{17}$ は単結合であり、 R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} がともにメチル、 R^{14h} と $R^{18h'}$ がともに水素、 $R^{17h'}$ がヒドロキシ、 $R^{18h''}$ がメチルである化合物からなる群から選択される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

32. 式 (H-XI) で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。



式中、 G^{mh} および R^{12h} は式 (H-V) の定義と同義である； $R^{16h''}$ は水素、メチルまたはヒドロキシを表す；

$R^{17h''}$ は(1) 水素、または(2) 式 (R-F) を表す。

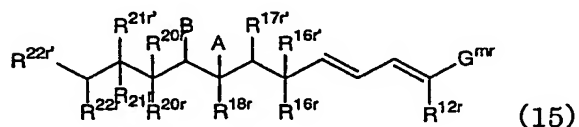
33. 式 (H-XI) において

G^{mh} が式 (MH-I) で表され、 $R^{17h''}$ が式 (R-F) で表され、 R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と $R^{16h''}$ が全てメチル、 R^{f3a} と R^{f4a} がともにヒドロキシ、 R^{f3b} が水素、 R^{f4b} がメチルで、 R^{f5} がエチルで

ある化合物、および

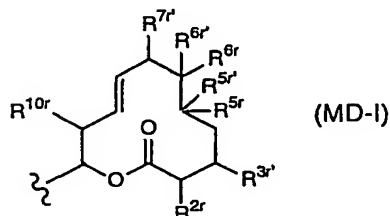
G^{mh} が式(MH-I)で表され、 R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ と $R^{6h'}$ が全て水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} がともにメチル、 $R^{16h'}$ がヒドロキシであり、 $R^{17h'}$ が水素である化合物からなる群から選択される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

34. 式(15)で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。



式(15)中、 G^{mr} は、

(1) 式



[式中、 R^{2r} 、 $R^{3r'}$ 、 R^{5r} 、 $R^{5r'}$ 、 R^{6r} 、 $R^{6r'}$ 、 $R^{7r'}$ および R^{10r} は同一または異なって

- 1) 水素、
- 2) 置換基を有していても良いメチル
- 3) $-OR^H$ (式中、 R^H は①水素、②メチルまたは③アセチルを表す)
- 4) $-OR^D$ (式中、 R^D はそれぞれ置換されていても良い
 - ① C_{1-22} アルキル (ただし、メチルの場合は必ず置換基を有する)
 - ② $-CH_2Ar$ 、
 - ③ C_{3-22} アシル、
 - ④ C_{3-22} 不飽和アシル、
 - ⑤ $-COR^{co}$ 、

⑥ C_{1-22} アルキルスルホニル、

⑦ ベンゼンスルホニル

または

⑧ $-SiR^{s1}R^{s2}R^{s3}$

を表す}

5) ハロゲン

または

6) $-R^M-NR^{N1}R^{N2}$ で表される

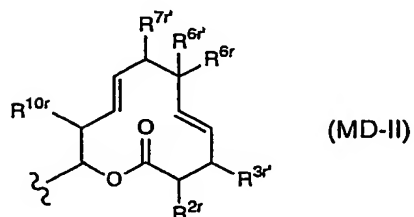
(R^A 、 R^{C0} 、 R^{s1} 、 R^{s2} 、 R^{s3} 、 R^M 、 R^{N1} 、 R^{N2} は式5の定義と同義である) ;

さらに、 R^{5r} と $R^{5r'}$ が一緒になってケトン構造を表しても良い ;

さらに、 R^{6r} と $R^{6r'}$ が一緒になってスピロオキシラン構造またはエキソメチレン構造を表しても良い ;

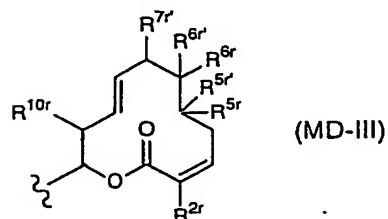
さらに、 R^{6r} と $R^{6r'}$ のどちらか一方と $R^{7r'}$ が一緒になって1, 3-ジオキサラン環を表しても良い]、

(2) 式



(式中、 R^{2r} 、 $R^{3r'}$ 、 R^{6r} 、 $R^{6r'}$ 、 R^{7r} および R^{10r} は上述した定義と同義である) 、

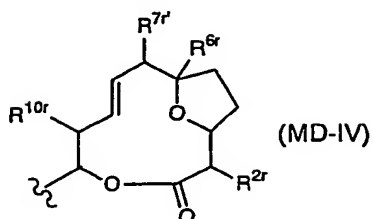
(3) 式



(式中、 R^{2r} 、 R^{5r} 、 $R^{5r'}$ 、 R^{6r} 、 $R^{6r'}$ 、 R^{7r} および R^{10r} は上述した定義

と同義である)、

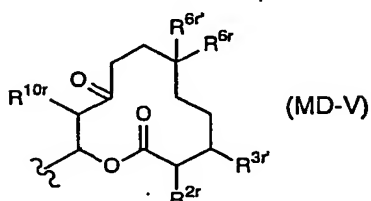
(4) 式



(式中、 R^{2r} 、 R^{6r} 、 R^{7r} および R^{10r} は上述した定義と同義である)

または

(5) 式



(式中、 R^{2r} 、 R^{3r} 、 R^{6r} 、 $R^{6r'}$ および R^{10r} は上述した定義と同義である)

で表される；

R^{12r} 、 R^{16r} 、 $R^{16r'}$ 、 $R^{17r'}$ 、 R^{18r} 、 R^{20r} 、 $R^{20r'}$ 、 R^{21r} 、 $R^{21r'}$ 、 R^{22r} および $R^{22r'}$ は同一または異なって

- 1) 水素、
- 2) 置換されていても良いメチル
- 3) $-OR^H$ (式中、 R^H は①水素、②メチルまたは③アセチルを表す) または
- 4) $-OR^D$ (式中、 R^D はそれぞれ置換されていても良い
 - ① C_{1-22} アルキル (ただし、メチルの場合は必ず置換基を有する)
 - ② $-CH_2Ar$ 、
 - ③ C_{3-22} アシル、
 - ④ C_{3-22} 不飽和アシル、
 - ⑤ $-COR^{c0}$ 、
 - ⑥ C_{1-22} アルキルスルホニル、
 - ⑦ ベンゼンスルホニル

または

⑧—S i R^{s1} R^{s2} R^{s3}を表す}

5) ハロゲン

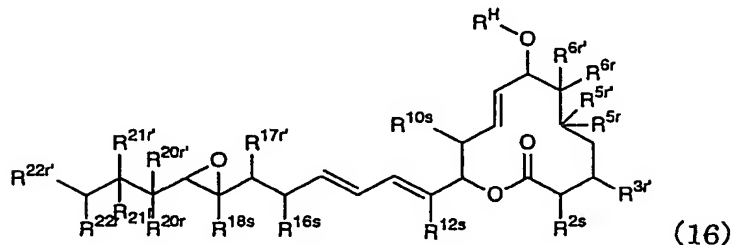
または

6) —R^M—NR^{N1}R^{N2}で表される(Ar、R^{c0}、R^{s1}、R^{s2}、R^{s3}、R^M、R^{N1}、R^{N2}は式5の定義と同義である)；

さらにR^{21r}とR^{21r'}が一緒になって①ケトン構造(=O)またはオキシム構造(=NOR^{ox}：式中R^{ox}は式5の定義と同義である)を表しても良い；

AおよびBは、一方が1) ハロゲンまたは2) それぞれ置換基を有していてもよい①アルキルスルホニルオキシもしくは②ベンゼンスルホニルオキシもしくは③C₁₋₂₂アルコキシであるとき、他方が1) ヒドロキシまたは2) それぞれ置換基を有していてもよい①C₁₋₂₂アルコキシもしくは②C₂₋₂₂アシロキシである。

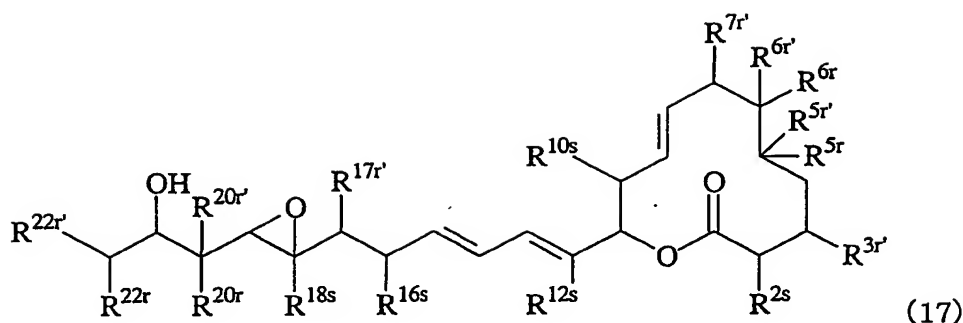
35. 式(16)で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。



式(16)中、R^{3r'}、R^{5r}、R^{5r'}、R^{6r}、R^{6r'}、R^H、R^{17r'}、R^{20r}、R^{20r'}、R^{21r}、R^{21r'}、R^{22r}およびR^{22r'}は式15の定義と同義である；

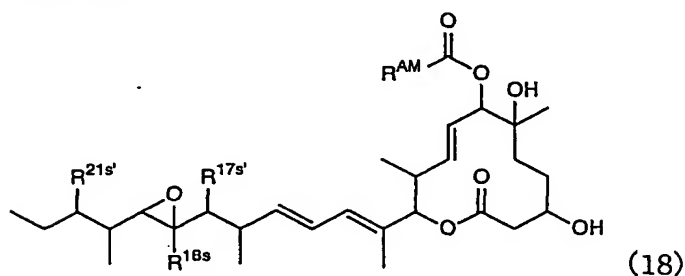
R^{2s}、R^{10s}、R^{12s}、R^{16s}、およびR^{18s}は同一または異なって水素またはメチルを表す；但し、限定項3を含む。

36. 式(17)で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。



式 (17) 中、 R^{3r} 、 R^{5r} 、 $R^{5r'}$ 、 R^{6r} 、 $R^{6r'}$ 、 $R^{7r'}$ 、 $R^{17r'}$ 、 R^{20r} 、 $R^{20r'}$ 、 R^{22r} および $R^{22r'}$ は式 15 の定義と同義である； R^{2s} 、 R^{10s} 、 R^{12s} 、 R^{16s} および R^{18s} は式 16 の定義と同義である、但し、限定項 3 を含む。

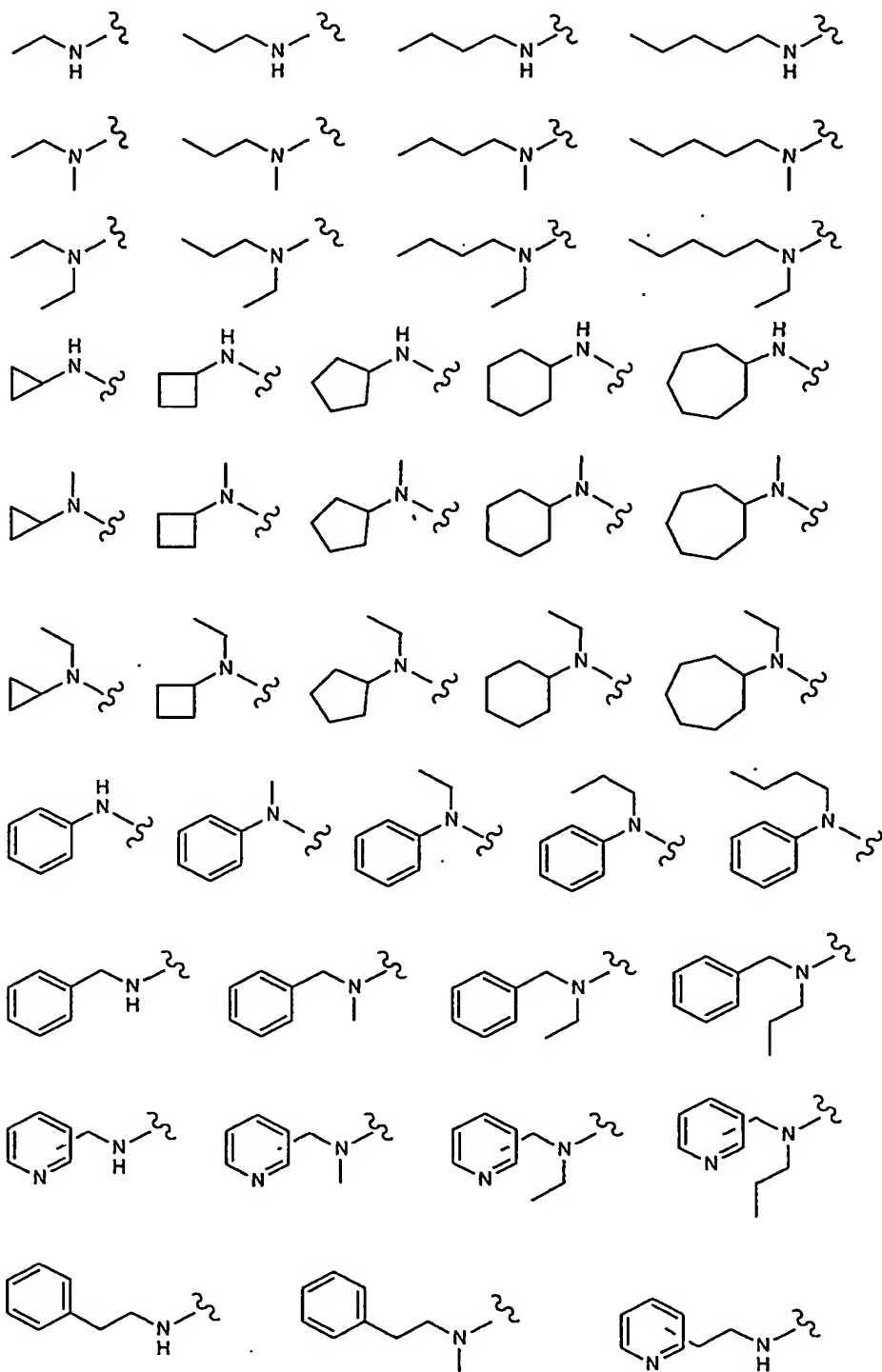
37. 式 (18) で表される化合物、もしくはその薬理上許容される塩またはそれらの水和物。



式 (18) 中、 $R^{17s'}$ は水素またはヒドロキシを表す； R^{18s} は水素またはメチルを表す； $R^{21s'}$ はヒドロキシまたはメトキシを表す； R^{AM} は $-NR^{am1}R^{am2}$ を表す
 [式中 R^{am1} および R^{am2} は (1) 同一または異なって 1) 水素、または 2) それぞれ置換基を有していても良い① C_{1-22} アルキル、② C_{3-8} シクロアルキル、③ 不飽和 C_{3-22} アルキル、④ C_{2-22} アシル、⑤ 不飽和 C_{3-22} アシル、⑥ C_{6-14} アリール、⑦ C_{3-8} シクロアルケニル、⑧ 5 員環ないし 14 員環ヘテロアリール、⑨ アラルキル、⑩ ヘテロアラルキル、⑪ C_{1-22} アルキルスルホニル、⑫ ベンゼンスルホニル、⑬ アゼチジン-2-イル、⑭ ピロリジン-3-イル、⑮ ピペラジン-4-イルまたは⑯ ホモピペラジン-4-イルを表すか、または (2) $NR^{am1}R^{am2}$ が一緒になって置換基を有していても良い 3 員環ないし 14 員環の含窒素非芳香族複素環を表す。

38. 式 (18) において、

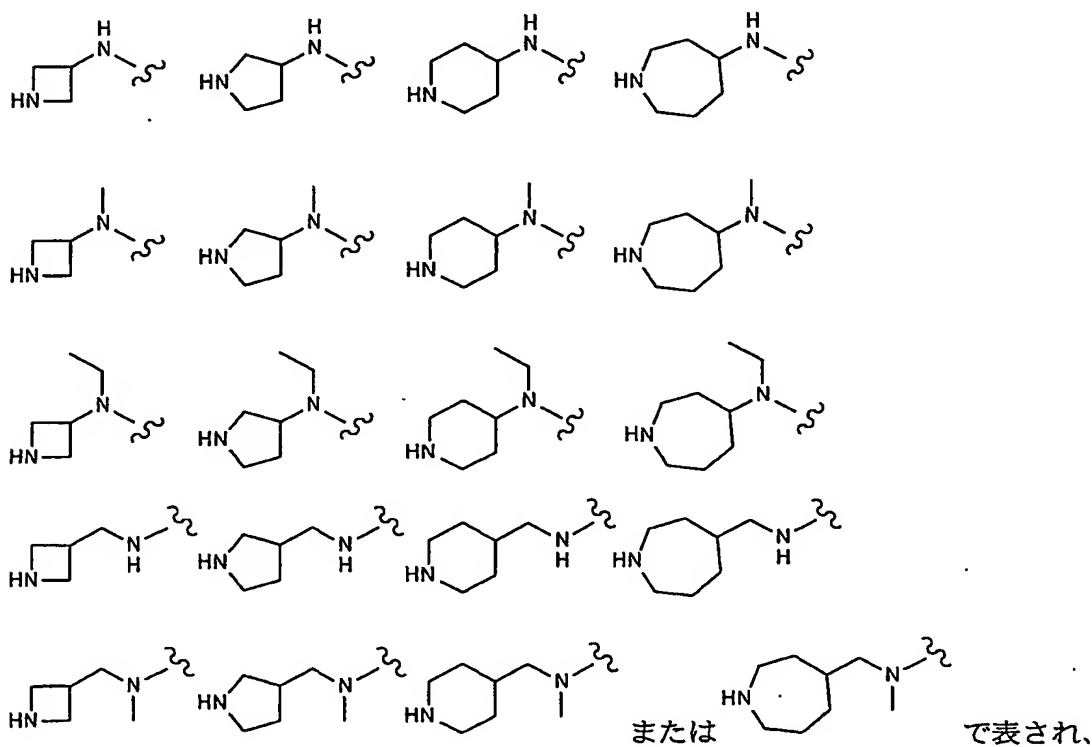
(1) R^{AM} が、



または c1ccncc1CCN(C) で表され、さらに、ヒドロキシ、アミノ、N-メチルアミノ、

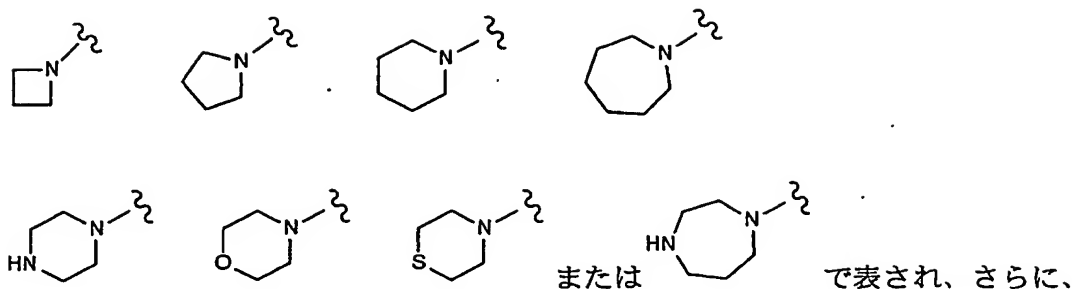
N-エチルアミノ、N、N-ジメチルアミノ、N、N-ジエチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、モルホリン-1-イル、チオモルホリン-1-イル、ピペラジン-1-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、4-エチルピペラジン-1-イル、N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ、N-(3-ヒドロキシプロピル)アミノ、N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノ、N-(3-ヒドロキシプロピル)-N-メチルアミノ、N-(2-ヒドロキシエチル)-N-エチルアミノ、またはN-(3-ヒドロキシプロピル)-N-エチルアミノの中から選ばれる置換基を1つないし4つ有していても良い化合物、

(2) R^{AM}が



さらに、メチル、エチル、n-プロピル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピルの中から選ばれる置換基を1つないし4つ有していても良い化合物群、および

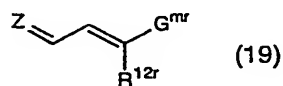
(3) R^{AM}が、



メチル、エチル、*n*-プロピル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、アミノ、*N*-メチルアミノ、*N*-エチルアミノ、*N*, *N*-ジメチルアミノ、*N*, *N*-ジエチルアミノ、*N*-エチル-*N*-メチルアミノ、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、モルホリン-1-イル、チオモルホリン-1-イルの中から選ばれる置換基を1つまたは2つ有していても良い化合物、

からなる化合物群から選択される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

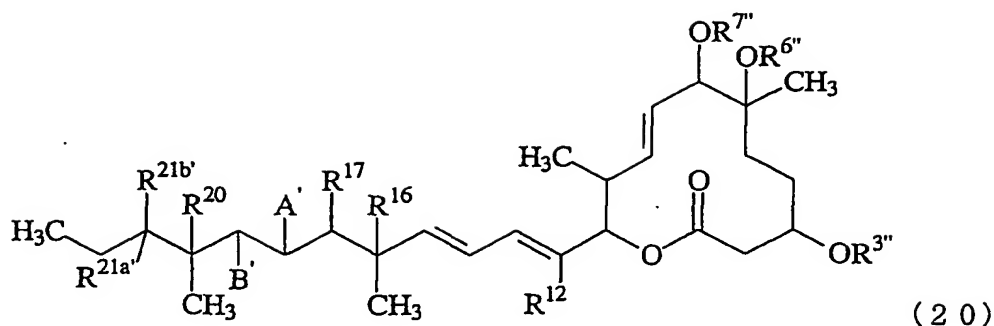
39. 式(19)で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。



式中、 G^{mr} および R^{12r} は式(15)の定義と同義である；Zは酸素または式

{式中、 R^Z は(1)水素または(2)置換基およびエポキシ構造を有していても良い C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルケニルまたは C_{1-8} アルキニルを表す}を表す。

40. 式(20)で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。



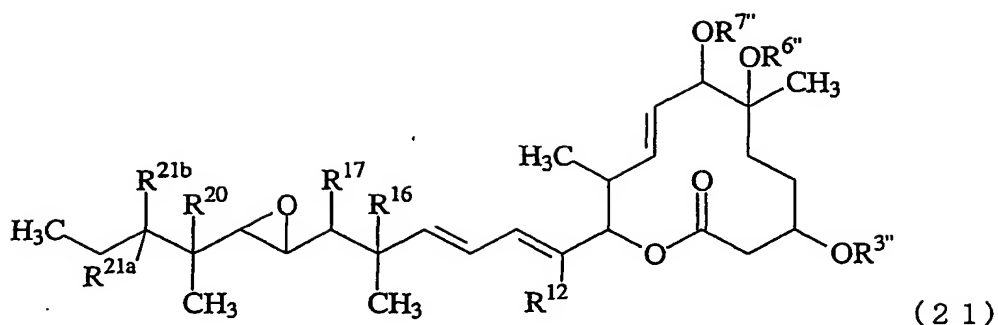
式(20)中、A'、B'は一緒になって酸素すなわちエポキシ構造を表すか、またはどちらか一方がヒドロキシで他方がクロル、ブロム、ヒドロキシ、メトキシのいずれかを表す；R^{21a'}、R^{21b'}は一緒になって酸素すなわちケトン構造を表すか、またはどちらか一方が水素で他方がヒドロキシ、メトキシ、-OR^mのいずれかを表す；R^{3'}、R^{6'}、R^{7'}は同一または異なって水素、アセチル、-R^mを表す；R¹⁶、R¹⁷、R²⁰は同一または異なって水素、ヒドロキシ、-OR^mを表す；R¹²はメチル、-CH₂OH、-CH₂OR^mを表す。

[ここで、R^mはC₁-C₈アルキル、C₂-C₈アシル、R^{b'n}CH₂、R^{b'n}CO、R^{n'1}R^{n'2}NCOをあらわす；R^{b'n}は以下に挙げた置換基を1つ以上有していても良いC₆-C₁₀アリール、C₅-C₁₄ヘテロアリールを表し、R^{n'1}、R^{n'2}は同一または異なって水素、C₁-C₈アルキル、C₃-C₇シクロアルキル、以下に挙げた置換基を1つ以上有していても良いベンジル、またはR^{n'1}とR^{n'2}が一緒になってピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、N-置換ピペラジン、モルホリンを表す；

ここで言う置換基は以下を指す。

- a) C₁-C₈アルキル、C₁-C₈アルコキシ、C₂-C₈アシル、
- b) フルオロ、クロロ、ブromo、ヨード、
- c) カルボン酸、スルホン酸、カルボン酸エステル、窒素上に置換基を有していても良いカルボキサミド、
- d) ニトロ、アミノ、N-モノ置換アミノ、N,N-ジ置換アミノ、
- e) 水酸基、メルカプタン、C₁-C₈アルキルチオ、C₁-C₈アルキルスルホキサイド、C₁-C₈アルキルスルホン；但し、限定項1、2および3を含む。

41. 式(21)で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。



式(21)中、 R^3 、 R^6 は水素を表し、 R^7 は水素またはアセチルを表し、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{20} は同一または異なって水素、ヒドロキシを表し、 R^{21a} 、 R^{21b} は一緒になって酸素すなわちケトン構造を表すか、どちらか一方がヒドロキシまたはメトキシで他方が水素を表し、 R^{12} はメチルまたは $-\text{CH}_2\text{OH}$ を表す； 但し、限定項1、2および3を含む。

42. 式(21)において R^3 、 R^6 、 R^{17} が水素であり、 R^7 が水素またはアセチルであり、 R^{16} 、 R^{20} が同一または異なって水素またはヒドロキシであり、 R^{21a} 、 R^{21b} が一緒になって酸素であるか、または一方がヒドロキシで他方が水素であり、 R^{12} がメチルである化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

43. 式(21)において R^3 、 R^6 、 R^{17} が水素であり、 R^7 がアセチルであり、 R^{16} 、 R^{17} が同一または異なって水素またはヒドロキシであり、 R^{21a} 、 R^{21b} が一緒になって酸素であるか、または一方がヒドロキシで他方が水素であり、 R^{12} がメチルまたは $-\text{CH}_2\text{OH}$ を表す化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

44. 式(21)において R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^{17} 、 R^{20} 、 R^{21a} が水素であり、 R^{16} 、 R^{21b} がヒドロキシであり、 R^{12} がメチルである化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

45. 式(21)において R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{21a} が水素であり、 R^{20} 、 R^{21b} がヒドロキシであり、 R^{12} がメチルである化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

46. 式(21)において R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{20} 、 R^{21a} が水素であり、 R^{21b} がヒドロキシであり、 R^{12} がメチルである化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

47. 式(21)において R^3 、 R^6 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{21a} が水素であり、 R^{20} 、 R^{21b} がヒドロ

キシであり、 R^7 がアセチルであり、 R^{12} がメチルである化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

48. 式(21)において R^3 、 R^6 、 R^{17} 、 R^{20} 、 R^{21a} が水素であり、 R^{16} 、 R^{21b} がヒドロキシであり、 R^7 がアセチルであり、 R^{12} がメチルである化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

49. 式(21)において R^3 、 R^6 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{20} が水素であり、 R^{21a} 、 R^{21b} が一緒になって酸素であり、 R^7 がアセチルであり、 R^{12} がメチルである化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

50. 式(21)において R^3 、 R^6 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{20} 、 R^{21a} が水素であり、 R^{21b} がヒドロキシであり、 R^7 がアセチルであり、 R^{12} がメチルである化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

51. 上記いずれかに記載した化合物、もしくはその薬理学的に許容されるその塩、またはそれらの水和物から選ばれる少なくとも1種を有効成分とする医薬。

医薬は、好ましくは、遺伝子発現制御が有効な疾患に対する予防・治療剤、VEGF産生抑制作用が有効な疾患に対する予防・治療剤、血管新生阻害作用が有効な疾患に対する予防・治療剤、血管新生阻害剤、抗腫瘍剤、血管腫治療剤、癌転移抑制剤、網膜血管新生症治療剤または糖尿病性網膜症治療剤、炎症性疾患治療剤、変形性関節炎、リウマチ性関節炎、乾せんまたは遅延性過敏反応からなる炎症性疾患のための治療剤、アテローム性動脈硬化症治療剤、固形腫瘍治療剤、特に固形腫瘍が肺癌、脳腫瘍、乳癌、前立腺癌、卵巣癌、大腸癌、またはメラノーマである医薬、白血病治療剤、遺伝子発現制御に基づく抗腫瘍剤、VEGF産生抑制作用に基づく抗腫瘍剤または血管新生阻害作用に基づく抗腫瘍剤である。

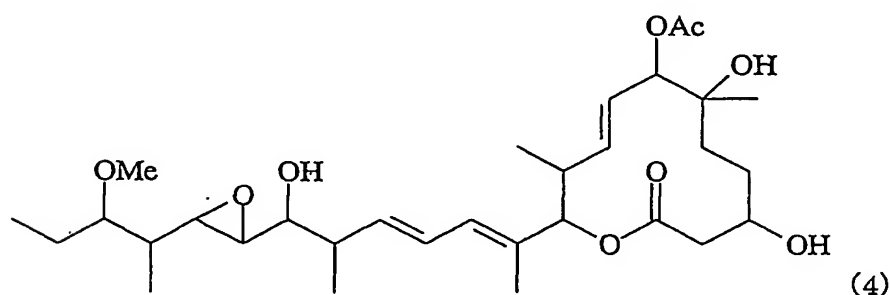
また、上記医薬の薬理学上有効量を患者に投与して遺伝子発現制御が有効な疾患を予防・治療する方法を本発明は提供する。特に、VEGF産生抑制作用が有効な疾患または血管新生阻害作用が有効な疾患を予防・治療する方法がある。

さらに、上記医薬または予防・治療剤を製造するために本発明のいずれかの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物をその製造に使用することも提供する。特に、遺伝子発現制御が有効な疾患、VEGF産生抑制作用が有効な疾

患、血管新生阻害作用が有効な疾患または固形腫瘍に対する予防・治療剤の製造に使用することがある。

また、本発明は、ストレプトミセス・エスピー・エムイーアール・11107 (*Streptomyces* sp. Mer-11107, FERM P-18144) またはその変異株を栄養培地中で培養し、その培養液から、上記いずれかに記載した化合物を採取し、さらにここで得られた化合物を原料として種々の修飾合成を行う事でそれらの誘導体を得ることを特徴とする本発明の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物の製造方法を提供する。

さらに、本発明は、式(4)で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を含む遺伝子発現制御が有効な疾患、VEGF産生抑制作用が有効な疾患、血管新生阻害作用が有効な疾患または固形腫瘍に対する予防・治療剤を提供する。また、これを用いる予防・治療方法、この予防・治療剤を製造するための用途も提供する。この予防・治療剤は、好ましくは、血管腫治療剤、癌転移抑制剤、網膜血管新生症治療剤、糖尿病性網膜症治療剤、炎症性疾患治療剤、変形性関節炎治療剤、リウマチ性関節炎治療剤、乾せん治療剤、アテローム性動脈硬化症治療剤、または固形腫瘍治療剤である。固形腫瘍が肺癌、脳腫瘍、乳癌、前立腺癌、卵巣癌、大腸癌またはメラノーマである場合特に有効である。



本発明類似の12員環マクロライド化合物としてFD895(特開平4-352783)が知られている。しかしin vitroの細胞障害活性は示されているものの、P388マウス白血病細胞を用いた動物実験において無効であった(Seki-Asano M. et al, J. Antibiotics, 47, 1395-1401, 1994)。

本発明化合物を生産するために使用する菌として次の寄託菌株が使用できる。菌株は日本国 305-8566 茨城県つくば市東 1 丁目 1 番地 1 中央第 6 在の独立行政法人産業技術総合研究所、特許生物寄託センター (IPOD) に国際寄託した。

Streptomyces sp. Mer-11107 は FERM P-18144 として日本国 305-8566 茨城県つくば市東 1 丁目 1 番 3 号在の工業技術院生命工学工業技術研究所に寄託した。さらに日本国 305-8566 茨城県つくば市東 1 丁目 1 番地 1 中央第 6 在の独立行政法人産業技術総合研究所、特許生物寄託センター (IPOD) において、これを国際寄託 FERM BP-7812 に移管した。

他に、*Streptomyces* sp. A-1532、*Streptomyces* sp. A-1533 および *Streptomyces* sp. A-1534 も日本国 305-8566 茨城県つくば市東 1 丁目 1 番地 1 中央第 6 在の独立行政法人産業技術総合研究所、特許生物寄託センター (IPOD) にそれぞれ FERM BP-7849、FERM BP-7850 および FERM BP-7851 として国際寄託した。

以下に本願明細書において記載する用語、記号等の意義を説明し、本発明を詳細に説明する。

本願明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがある、本発明には化合物の構造上生ずる総ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、回転異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。従って、本発明化合物には、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがあり得るが、本発明においては限定されず、いずれもが含まれる。また、結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形が単一であってもまたは結晶形混合物であってもよい。本発明にかかる化合物 (1) またはその塩は、無水物であっても水和物であってもよく、いずれも本発明に含まれる。本発明にかかる化合物 (1) が生体内で分解されて生じる代謝物、ならびに、本発明にかかる化合物 (1) またはその塩のプロドラッグも本発明に包含される。

本願明細書において用いる「ハロゲン」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

本願明細書において用いる「 C_{1-22} アルキル」とは、炭素数が1ないし22個のアルキル基を示し、好適な基としてはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*iso*-プロピル基、*n*-ブチル基、*iso*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、2, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、2-エチルプロピル基、*n*-ヘキシル基、1-メチル-2-エチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1-プロピルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、等の直鎖または分枝状アルキル基があげられる。

本願明細書において用いる「不飽和 C_{2-22} アルキル」とは、炭素数2乃至22個のアルケニル基または炭素数が2乃至22個のアルキニル基を示し、好適な基として例えばビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、3-メチル-2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、1, 3-ヘキサンジエニル基、1, 6-ヘキサンジエニル基、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、3-メチル-1-プロピニル基、1-エチニル-2-プロピニル基、2-メチル-3-プロピニル基、1-ペンチニル基、1-ヘキシニル基、1, 3-ヘキサンジインイル基、1, 6-ヘキサンジインイル基、等があげられる。

本願明細書において用いる「 C_{2-22} アシル」とは、炭素数が2ないし22個からなるアシル基を示し、好適な基としてはアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、*iso*-ブチリル基、バレリル基、*iso*-バレリル基、ピバリル基、カプロイル基、デカノイル基、ラウロイル基、ミリストイル基、パルミトイル基、ステアロイル基、アラキドイル基、等の直鎖または分枝状アシル基があげられる。また本明細書において用いる「 C_{2-22} アシロキシ」は「 C_{2-22} アシル」に対応する部分構造を有する。

本願明細書において用いる「不飽和 C_{3-22} アシル」とは、炭素数が3ないし22個からなり二重結合または三重結合を有するアシル基を示し、好適な基としてはアクリル基、プロピオール基、クロトニル基、*i* s o -クロトニル基、オレイノル基、リノレノイル基、等の直鎖または分枝状アシル基があげられる。また本明細書において用いる「 C_{3-22} 不飽和アシロキシ」は「 C_{3-22} 不飽和アシル」に対応する部分構造を有する。

本願明細書において用いる「 C_{1-22} アルコキシ」とは、炭素数1乃至22個のアルコキシ基を示し、好適な基としてはメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*i* s o -プロポキシ基、*sec*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*i* s o -ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、*i* s o -ペンチルオキシ基、*sec*-ペンチルオキシ基、*n*-ヘキソキシ基、*i* s o -ヘキソキシ基、1, 1-ジメチルプロピルオキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、2, 2-ジメチルプロピルオキシ基、2-エチルプロポキシ基、1-メチル-2-エチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、2, 3-ジメチルブチルオキシ基、1, 3-ジメチルブチルオキシ基、2-エチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2-メチルペントキシ基、3-メチルペントキシ基、ヘキシルオキシ基、等があげられる。

本願明細書において用いる「不飽和 C_{2-22} アルコキシ」とは、炭素数2乃至22のアルケニルオキシ基またはアルキニルオキシ基を示し、好適な基としては例えばビニロキシ基、アリロキシ基、1-プロペニルオキシ基、2-プロペニルオキシ基、イソプロペニルオキシ基、2-メチル-1-プロペニルオキシ基、3-メチル-1-プロペニルオキシ基、2-メチル-2-プロペニルオキシ基、3-メチル-2-プロペニルオキシ基、1-ブテニルオキシ基、2-ブテニルオキシ基、3-ブテニルオキシ基、1-ペンテニルオキシ基、1-ヘキセニルオキシ基、1, 3-ヘキサジエニルオキシ基、1, 6-ヘキサジエニルオキシ基、プロパルギルオキシ基、2-ブチニルオキシ基、等があげられる。

本願明細書において用いる「 C_{3-8} シクロアルキル」とは、3乃至8個の炭素原子で構成されたシクロアルキル基を示し、好適な基としてはシクロプロピル基、シクロブチ

ル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、等があげられる。

本願明細書において用いる「C₃₋₈シクロアルケニル基」とは、3乃至8個の炭素原子で構成されたC₃₋₈シクロアルケニル基を示し、好適な基としてはシクロプロペン-1-イル、シクロプロペン-3-イル、シクロブテン-1-イル、シクロブテン-3-イル、1, 3-シクロブタジエン-1-イル、シクロペンテン-1-イル、シクロペンテン-3-イル、シクロペンテン-4-イル、1, 3-シクロペンタジエン-1-イル、1, 3-シクロペンタジエン-2-イル、1, 3-シクロペンタジエン-5-イル、シクロヘキセン-1-イル、シクロヘキセン-3-イル、シクロヘキセン-4-イル、1, 3-シクロヘキサジエン-1-イル、1, 3-シクロヘキサジエン-2-イル、1, 3-シクロヘキサジエン-5-イル、1, 4-シクロヘキサジエン-3-イル、1, 4-シクロヘキサジエン-1-イル、シクロヘプテン-1-イル、シクロヘプテン-3-イル、シクロヘプテン-4-イル、シクロヘプテン-5-イル、1, 3-シクロヘプテン-2-イル、1, 3-シクロヘプテン-1-イル、1, 3-シクロヘプタジエン-5-イル、1, 3-シクロヘプタジエン-6-イル、1, 4-シクロヘプタジエン-3-イル、1, 4-シクロヘプタジエン-2-イル、1, 4-シクロヘプタジエン-1-イル、1, 4-シクロヘプタジエン-6-イル、1, 3, 5-シクロヘプタトリエン-3-イル、1, 3, 5-シクロヘプタトリエン-2-イル、1, 3, 5-シクロヘプタトリエン-1-イル、1, 3, 5-シクロヘプタトリエン-7-イル、シクロオクテン-1-イル、シクロオクテン-3-イル、シクロオクテン-4-イル、シクロオクテン-5-イル、1, 3-シクロオクタジエン-2-イル、1, 3-シクロオクタジエン-1-イル、1, 3-シクロオクタジエン-5-イル、1, 3-シクロオクタジエン-6-イル、1, 4-シクロオクタジエン-3-イル、1, 4-シクロオクタジエン-2-イル、1, 4-シクロオクタジエン-1-イル、1, 4-シクロオクタジエン-6-イル、1, 4-シクロオクタジエン-7-イル、1, 5-シクロオクタジエン-3-イル、1, 5-シクロオクタジエン-2-イル、1, 3, 5-シクロオクタトリエン-3-イル、1, 3, 5-シクロオクタトリエン-2-イル、1, 3, 5-シクロオクタトリエン-1-イル、1, 3, 5-シクロオクタトリエン-7-イル、1, 3, 6-シクロオクタトリ

エン-2-イル、1, 3, 6-シクロオクタトリエン-1-イル、1, 3, 6-シクロオクタトリエン-5-イル、1, 3, 6-シクロオクタトリエン-6-イル基、等があげられる。

本願明細書において用いる「C₆₋₁₄アリール」とは、6乃至14個の炭素原子で構成された芳香族炭化水素環式基を意味し、単環式基、ならびに、二環式基、三環式基等の縮合環も含まれる。好適な例をあげると、フェニル基、インデニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、アズレニル基、ヘプタレニル基、ビフェニル基、インダセニル基、アセナフチル基、フルオレニル基、フェナレニル基、フェナントレニル基、アントラセニル基、シクロペンタシクロオクテニル基、ベンゾシクロオクテニル基、等があげられる。

本願明細書における「5乃至14員環ヘテロアリール」とは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群より選ばれる複素原子を1個以上含んでなる単環式、二環式または三環式の5乃至14員芳香族複素環式基をいう。好適な例をあげると、含窒素芳香族複素環式基としてはピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ベンツイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、プリニル基、インダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノリジル基、フタラジル基、ナフチリジニル基、キノキサリル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基、イミダゾトリアジニル基、ピラジノピリダジニル基、アクリジニル基、フェナントリジニル基、カルバゾリル基、カルバゾリニル基、ペリミジニル基、フェナントロリニル基、フェナシニル基、イミダゾピリジニル基、イミダゾピリミジニル基、ピラゾロピリジニル基、ピラゾロピリジニル基、等；含硫黄芳香族複素環式基としてはチエニル基、ベンゾチエニル基、等；含酸素芳香族複素環式基としてはフリル基、ピラニル基、シクロペンタピラニル基、ベンゾフリル基、イソベンゾフリル基、等；2個以上の異種複素原子を含んでなる芳香族複素環式基としてはチアゾリル基、イソチアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズチアジアゾリル基、フェノチアジニル基、イソキサゾリル基、フラザニル基、フェノキサジニル基、オキサゾリル基、イソキサゾイル基、ベンゾオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラゾロオキサゾリル基、イミダゾチア

ゾリル基、チエノフラニル基、フロピロリル基、ピリドオキサジニル基、等があげられる。

本願明細書において用いる「3員環ないし14員環の含窒素非芳香族複素」とは、窒素原子1つの他に、窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から選ばれる複素原子をさらに1個以上含んでも良い単環式、二環式または三環式の3乃至14員非芳香族複素環式基をいう。好適な例をあげると、アジリジニル基、アセチジル基、ピロリジニル基、ピロリル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、モルホリル基、チオモルホリル基、イミダゾリニル基、オキサゾリニル基、等があげられる。また、当該非芳香族複素環式基には、ピリドン環から誘導される基や、非芳香族性の縮合環（例えばフタルイミド環、スクシンイミド環、等から誘導される基）も含まれる。

本願明細書において用いる「置換基を有していても良い」の置換基とは、 C_{1-8} アルキル基、 C_{2-8} アルケニル基（例えばビニル基）、 C_{2-8} アルキニル基（例えばエチニル基）、 C_{6-14} アリール基（例えば、フェニル基、等）、5乃至14員ヘテロアリール基（例えば、チエニル基、フリル基、ピリジル基、ピリダジル基、ピリミジル基、ピラジル基、等）、水酸基、 C_{1-8} アルコキシ基、 C_{1-8} アシル基、 C_{2-8} アシロキシ基、 C_{2-8} アルケニルオキシカルボニル基、 C_{2-8} アルキニルオキシカルボニル基、 C_{1-8} アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、ヒドロキシカルボニル基、チオール基、 C_{1-8} アルキルチオ基、 C_{1-8} アルキルスルホキサイド基、 C_{1-8} アルキルスルホニル基、 C_{1-8} アルキルスルホニルオキシ基、ヒドロキシスルホニル基、ニトリル基、ニトロ基、ニトロソ基、アミノ基、 $N-C_{1-8}$ アルキルアミノ基、 N, N -ジ C_{1-8} アルキルアミノ基、 $N-C_{2-8}$ アルケニルアミノ基、 N, N -ジ C_{2-8} アルケニルアミノ基、 $N-C_{2-8}$ アルキニルアミノ基、 N, N -ジ C_{2-8} アルキニルアミノ基、 N -アリールアミノ基（例えば、フェニルアミノ基）、 N -ヘテロアリールアミノ基（例えば2-ピリジルアミノ基、3-ピリジルアミノ基、1-ピロイルアミノ基、等）、 $N-C_{1-8}$ アルキル- N -アリールアミノ基、 $N-C_{1-8}$ アルキル- N -ヘテロアリールアミノ基、アラルキルオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、 C_{1-8} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{2-8} アルケニルスルホニルアミノ基、 C_{2-8} アルキニルスルホニルアミノ基、 $N-C_{1-8}$ アル

キルカルバモイル基、 $N-C_{1-8}$ アルキルカルバモイル基、 $N-C_{2-8}$ アルケニルカルバモイル基、 N,N -ジ C_{2-8} アルキニルカルバモイル基、 C_{2-8} アシルアミノ基、等から選ばれる1個以上の基があげられる。

以下に本発明に記載された、1. 分離された生産菌の性状、2. 生産菌の培養法、3. 活性物質の精製法、4. 活性物質の修飾法、5. 活性物質の利用法について開示する。

1. 分離された生産菌の性状

本発明化合物の精製原料として、ストレプトミセス属の菌種はいずれも使用可能であると期待されるが、本発明の代表的な菌株として、本発明者らが Mer-11107 菌株と番号を付した菌株が挙げられる。この菌株の菌学的性状は次の通りである。

(1) *Streptomyces* sp. Mer-11107, FERM BP-7812

(1).形態

基生菌糸より螺旋状 (Spirales) の気中菌糸を伸長する。成熟した気中菌糸の先に 10~20 個程度の円筒形の孢子からなる孢子鎖を形成する。孢子の大きさは $0.7 \times 1.0 \mu m$ 位で、孢子の表面は平滑 (smooth) を示し、孢子のう、菌核、鞭毛などの特殊な器官は認められない。

(2).各種培地における生育状態

各種培地上で 28℃、2 週間培養後の培養性状を以下に示す。色調の記載はコンテナ・コーポレーション・オブ・アメリカのカラー・ハーモニー・マニュアル (Container Corporation of America の Color Harmony Manual) の色標名と括弧内に示す符号で表示する。

1) イースト・麦芽寒天培地

生育は良好で、その表面に気中菌糸を着生し、灰色の孢子 (Light gray ; d) が見られる。培養裏面は Light melon yellow (3ea) である。溶解性色素は産生しない。

2) オートミール寒天培地

生育は中程度で、その表面に気中菌糸を僅かに着生し、灰色の孢子 (Gray ; g) が見られる。培養裏面は Nude tan (4gc) または Putty (1 1/2 ec) である。溶解性色素は産生しない。

3) スターチ・無機塩寒天培地

生育は良好で、その表面に気中菌糸を着生し、灰色の孢子(Gray ; e)が見られる。
培養裏面は Fawn (4ig)または Gray (g)である。溶解性色素は産生しない。

4) グリセリン・アスパラギン寒天培地

生育は良好で、その表面に気中菌糸を着生し、白色の孢子(White ; a)が見られる。
培養裏面は Pearl pink (3ca)である。溶解性色素は産生しない。

5) ペプトン・イースト・鉄寒天培地

生育は悪く、その表面に気中菌糸を着生しない。培養裏面は Light melon yellow (3ea)である。溶解性色素は産生しない。

6) チロシン寒天培地

生育は良好で、その表面に気中菌糸を着生し、白色の孢子(White ; a)が見られる。
培養裏面は Pearl pink (3ca)である。溶解性色素は産生しない。

(3).各種炭素源の同化性

ブリードハム・ゴトリープ寒天培地に各種の炭素源を加え、28℃、培養 2 週間後の生育状況を以下に示す。

1) L-アラビノース	±
2) D-キシロース	±
3) D-グルコース	+
4) D-フルクトース	+
5) シュークロース	+
6) イノシトール	+
7) L-ラムノース	-
8) D-マンニトール	+
9) D-ラフィノース	+

(+は同化する、±は多少同化する、-は殆ど同化しない。)

(4).生理学的諸性質

本菌の生理学的諸性質は以下の通りである。

(a)生育温度範囲 (イースト・麦芽寒天培地、2 週間培養) 12℃～37℃

- (b)最適温度範囲（イースト・麦芽寒天培地、2週間培養） 21℃～33℃
- (c)ゼラチンの液化（グルコース・ペプトン・ゼラチン培地） 陰性
- (d)ミルクの凝固（スキムミルク培地） 陰性
- (e)ミルクのペプトン化（スキムミルク培地） 陰性
- (f)スターチの加水分解（スターチ・無機塩寒天培地） 陽性
- (g)メラニン様色素の産生（ペプトン・イースト・鉄寒天培地） 陰性
（チロシン培地） 陰性
- (h)硫化水素の産生（ペプトン・イースト・鉄寒天培地） 陰性
- (i)硝酸塩の還元（0.1%硝酸カリ含有プロス） 陰性
- (j)食塩の耐性（イースト・麦芽寒天培地、2週間培養）

食塩含有量 4%以下で生育

(5).菌体成分

本菌の細胞壁から LL-ジアミノピメリン酸及びグリシンが検出された。

以上の菌学的性質から本菌はストレプトミセス (*Streptomyces*) 属の菌であると思われる。そこで本発明者らは本菌をストレプトミセス・エスピー・エムイーアール・11107 (*Streptomyces* sp. Mer-11107) と命名した。

2. 生産菌の培養法

本発明の生理活性物質 11107A～BJ は、上記菌株あるいはその変異株を栄養源培地に接種し、好氣的に培養することにより製造される。生理活性物質 11107A～BJ の生産菌としては、ストレプトミセス属に属し、11107A～BJ を生産する能力を有するものであれば、上記菌株に限らず全て本発明に利用できる。以下 11107A～BJ および上記菌株が産生する類似体を併せて、11107 類縁体と称す。

上記微生物の培養方法は、原則的には一般微生物の培養方法に準ずるが、通常は液体培養による振とう培養、通気攪拌培養等の好氣的条件下で実施するのが好ましい。培養に用いられる培地としては、ストレプトミセス属に属する微生物が利用できる栄養源を含有する培地であればよく、各種の合成、半合成培地、天然培地など

いずれも利用可能である。培地組成としては炭素源としてのグルコース、ガラクトース、シュークロース、マルトース、フルクトース、グリセリン、デキストリン、澱粉、糖蜜、大豆油等を単独または組み合わせて用いることができる。窒素源としてはファーマメディア、ペプトン、肉エキス、大豆粉、魚粉、グルテンミール、カゼイン、乾燥酵母、アミノ酸、酵母エキス、尿素等の有機窒素源、硝酸ナトリウム、硫酸アンモニウムなどの無機窒素源を単独または組み合わせて用いる。その他例えば塩化ナトリウム、塩化カリウム、炭酸カルシウム、硫酸マグネシウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、硫酸銅、硫酸鉄、塩化マンガン、塩化コバルト等の塩類、重金属類塩、ビタミンBおよびビオチン等のビタミン類も必要に応じ添加使用することができる。なお、培養中発泡が著しい場合には、各種消泡剤を適宜培地中に添加することもできる。消泡剤の添加にあたっては、目的物質の生産に悪影響を与えない濃度とする必要があり、例えば使用濃度としては0.05%以下が望ましい。

培養条件は、該菌株が良好に生育して上記物質を生産し得る範囲内で適宜選択し得る。例えば培地のpHは5～9程度、通常中性付近とするのが望ましい。培養温度は、通常20～40℃、好ましくは24～30℃または好ましくは28～35℃に保つのがよい。培養日数は2～8日程度で、通常4～7日程度または通常3～5日程度である。上述した各種の培養条件は、使用微生物の種類や特性、外部条件等に応じて適宜変更でき、最適条件を選択できるのはいうまでもない。培養液中に蓄積された本発明の生理活性物質11107類縁体は、その性状を利用した通常の分離手段、例えば溶媒抽出法、吸着樹脂法などにより回収可能である。

3. 活性物質の精製法

培養終了後、培養液から11107類縁体を採取するためには、一般に微生物代謝産物をその培養液から単離するために用いられる分離、精製の方法が利用できる。例えば、メタノール、エタノール、アセトン、ブタノール、酢酸エチル、酢酸ブチル、クロロホルム、トルエン等を用いた有機溶媒抽出、ダイヤイオンHP-20などの疎水性吸着樹脂を用いた吸脱着処理、セファデックスLH-20等を用いたゲル濾過クロマトグラフィー、活性炭、シリカゲル等による吸着クロマトグラフィー、

もしくは薄層クロマトグラフィーによる吸脱着処理、あるいは逆相カラム等を用いた高速液体クロマトグラフィー等の公知のあらゆる方法がこれにあたる。また、ここに示した方法に特に限定されるものではない。

これらの方法を単独あるいは任意の順序に組み合わせ、また反復して用いることにより、11107類縁体を単離精製することができる。

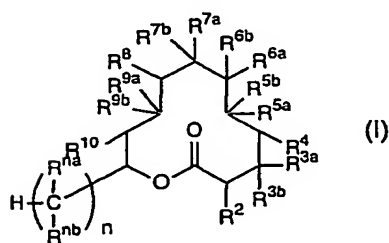
4. 活性物質の精製法

培養終了後、培養液から11107類縁体を採取するためには、一般に微生物代謝産物をその培養液から単離するために用いられる分離、精製の方法が利用できる。例えば、メタノール、エタノール、ブタノール、酢酸エチル、クロロホルム等を用いた有機溶媒抽出、各種のイオン交換クロマトグラフィー、セファデックス LH-20等を用いたゲル濾過クロマトグラフィー、活性炭、シリカゲル等による吸着クロマトグラフィー、もしくは薄層クロマトグラフィーによる吸脱着処理、あるいは逆相カラム等を用いた高速液体クロマトグラフィー等の公知のあらゆる方法がこれにあたる。また、ここに示した方法に特に限定されるものではない。

これらの方法を単独あるいは任意の順序に組み合わせ、また反復して用いることにより、11107類縁体を単離・精製することができる。

5. 活性物質の修飾法

式(I)以下各式で表される本発明の化合物は、単離・精製した11107類縁体から一般的な有機合成手段を用いて合成することができる。代表的なものとして、例えば以下に示す方法、およびこれらの方法を組み合わせることにより合成することができる。製造において、反応化合物は保護基を有してもよく、目的化合物はその保護基を除去して得られる。



(1) 11107類縁体の水酸基を適宜保護した化合物の合成

11107類縁体の水酸基は適当な保護基で保護することができる。保護基を選択することで11107類縁体の水酸基を選択的な保護が可能である。保護基としてはエトキシエチル、テトラヒドロピラニル、メトキシメチル、*t*-ブチルジメチルシリル、トリエチルシリル、トリメチルシリルなどで全て、あるいは一部の水酸基を保護することができる。

エトキシエチル、テトラヒドロピラニル各保護体はエチルビニルエーテルあるいはジヒドロピランを酸存在下、処理することにより合成できる。酸としては一般的な有機酸、無機酸、例えばパラトルエンスルホン酸ピリジニウム、パラトルエンスルホン酸などがあげられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、たとえばテトラヒドロフラン、ジクロロメタンなどが挙げられる。反応時間は10分から30時間である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度である。

このような保護基の脱保護は酸処理することにより容易に行うことができる。酸としては一般的な有機酸、無機酸、例えばパラトルエンスルホン酸ピリジニウム、パラトルエンスルホン酸などがあげられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、たとえばメタノール、エタノールなどが挙げられる。反応時間は10分から30時間である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度である。

メトキシメチル、*t*-ブチルジメチルシリル、トリエチルシリル、トリメチルシリル保護体はそれぞれのクロル体、ブロム体あるいはトリフルオロメタンスルホン体塩基存在下に反応させることにより合成できる。塩基としては、一般的な有機塩基、無機塩基、例えばイミダゾール、ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ピリジン、2,6-ルチジン、水素化ナトリウム、8-ビス(ジメチルアミノ)ナフタレンなどが挙げられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、たとえばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、*N,N*-ジメチルホルムアミドなどが

挙げられる。反応時間は10分から30時間である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度である。

このような保護基の脱保護はフッ素アニオンか酸処理することにより行うことができる。フッ素試薬としては、テトラブチルアンモニウムフルオリド、フッ化水素、フッ化カリウム、酸としては一般的な有機酸、無機酸、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸、パラトルエンスルホン酸などがあげられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、たとえばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、水などが挙げられる。反応時間は10分から30時間である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度である。

また隣接した水酸基は酸触媒存在下ジメトキシアセトンで処理することにより保護することができる。酸としては一般的な有機酸、無機酸、例えばパラトルエンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸ピリジニウムなどが挙げられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、たとえばテトラヒドロフラン、ジクロロメタンなどが挙げられる。反応時間は10分から30時間である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度である。

このような保護基の脱保護は酸処理することにより水酸基へと変換できる。酸としては一般的な有機酸、無機酸、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸、パラトルエンスルホン酸などがあげられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、たとえばメタノール、エタノールなどが挙げられる。反応時間は10分から30時間である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度である。

(2) 水酸基のアシル化反応

11107類縁体の水酸基あるいは適宜水酸基を保護した残りの水酸基をアシル化することができる。生成物の保護基を除去し一般式(I)のアシル化誘導体を合成できる。アシル化反応としては酸無水物と塩基、酸クロリドと塩基、カルボン酸と縮合剤、カルボン酸とトリメチルシリルクロリド、あるいは光延反応である。酸無水物としては各種カルボン酸無水物が用いられるが、例えば酢酸無水物、プロピオン酸無水物、酪酸無水物などであり、酸クロリドとしては各種酸クロリ

ドが用いられるが、例えばアセチルクロリド、プロピオニルクロリド、ベンゾイルクロリドなどである。塩基として一般的な有機塩基、無機塩基、例えばジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ピリジン、2,6-ルチジン、水素化ナトリウムなどが挙げられる。カルボン酸としては各種カルボン酸が用いられるが、例えば酢酸、プロピオン酸であり、縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド、トリフルオロ酢酸無水物、カルボニルジイミダゾールなどである。また光延反応ではトリフェニルフォスフィン及びジエチルアゾジカルボキシレート存在下、各種カルボン酸を置換させることができる。各反応に使用される溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフランなどが挙げられる。反応時間は10分から30時間である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度である。

また、本反応で脱離性の良いアシルオキシ基は脱離して二重結合を形成することもある。

(3) 水酸基のアルキル化

11107類縁体の水酸基あるいは適宜水酸基を保護した残りの水酸基をアルコキシ基に変換できる。生成物の保護基を除去し一般式(I)のアルキル誘導体を合成できる。アルキル化は、塩基の存在下 R^a-X で処理したり、メチル化ではメチルトリフルオロメタンスルホナートで処理することにより合成することができる。式中、 R^a は各種アルキルを用いることができるが、例えばメチル、エチル、ベンジルである。 X は脱離基を表す。脱離基は、例えばクロル基、ブロム基、ヨード基、トリフルオロメタンスルホナート基等を挙げることが出来る。塩基としては一般的な有機塩基、無機塩基、例えば水素化ナトリウム、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、炭酸カリウム、炭酸セシウム、8-ビス(ジメチルアミノ)ナフタレンなどが挙げられる。反応に使用される溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどが挙げられる。反応時間は10分から30時間である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度である。

(4) 水酸基のハロゲンへの置換

1 1 1 0 7 類縁体の水酸基あるいは適宜水酸基を保護した残りの水酸基をクロル、ブロム、ヨウ素、フッ素などのハロゲンに変換できる。生成物の保護基を除去し一般式 (I) のハロゲン誘導体を合成できる。例えば、ジエチルアミノサルファートリフルオリド (DAST) やトリフェニルホスフィンと塩基存在下、四臭化炭素、臭素、三臭化リン、ヨウ素や四塩化炭素と処理する。塩基としては一般的な有機塩基、無機塩基、例えば、ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ピリジン、2, 6-ルチジン、水素化ナトリウムなどが挙げられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、たとえばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミドなどが挙げられる。反応時間は10分から30時間である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度である。

(5) 水酸基のスルホニル化

1 1 1 0 7 類縁体の水酸基あるいは適宜水酸基を保護した残りの水酸基をスルホニル化できる。生成物の保護基を除去し一般式 (I) のスルホニル誘導体を合成できる。適当な塩基存在下パラトルエンスルホニルクロリド、メタンスルホニルクロリド、ベンゼンスルホニルクロリドでスルホニル化できる。塩基としては一般的な有機塩基、無機塩基、例えば、ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ピリジン、2, 6-ルチジン、水素化ナトリウムなどが挙げられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、たとえばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミドなどが挙げられる。反応時間は10分から30時間である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度である。

(6) 水酸基の炭酸エステル化

1 1 1 0 7 類縁体の水酸基あるいは適宜水酸基を保護した残りの水酸基を塩基存在下、クロロホルメイト誘導体あるいはカルボニルジイミダゾールで処理する。生成物の保護基を除去し一般式 (I) の炭酸エステル誘導体を合成できる。クロロホルメイト誘導体としては4-ニトロフェニルクロロホルメイト、フェニルクロロホ

ルメイトなどが挙げられる。塩基としては一般的な有機塩基、無機塩基、例えば、ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ピリジン、2, 6-オールチジン、水素化ナトリウムなどが挙げられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、たとえばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミドなどが挙げられる。反応時間は10分から30時間である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度である。

(7) 水酸基のウレタン誘導体への変換

11107類縁体の水酸基あるいは適宜水酸基を保護した残りの水酸基を塩基あるいは銅触媒の存在下イソシアネートと処理する。生成物の保護基を除去し一般式(I)のウレタン誘導体を合成できる。イソシアネートは限定しないが例えばエチルイソシアネート、メチルイソシアネート、フェニルイソシアネートなどである。塩基としては一般的な有機塩基、無機塩基、例えば、ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ピリジン、2, 6-オールチジン、水素化ナトリウムなどが挙げられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、たとえばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミドなどが挙げられる。反応時間は10分から30時間である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度である。

また11107類縁体の水酸基あるいは適宜水酸基を保護した残りの水酸基を炭酸エステル化した誘導体を塩基存在下アミンとあるいはアミンのみで処理する。生成物の保護基を除去し一般式(I)のウレタン誘導体を合成できる。アミンは各種アミンが使用できるが、例えばメチルアミン、エチルアミン、アニリンなどが挙げられる。塩基としては一般的な有機塩基、無機塩基、例えば、ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ピリジン、2, 6-オールチジン、水素化ナトリウムなどが挙げられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、たとえばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミドなどが挙げられる。反応時間は10分から30時間である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度である。

(8) 水酸基のアミノ基への変換

11107類縁体の水酸基あるいは適宜水酸基を保護した残りの水酸基を直接、あるいは脱離性の良い基に変換した後、アジド等を導入後アミンへと変換できる。生成物の保護基を除去し一般式 (I) のアミン誘導体を合成できる。脱離性の良い基は例えばメタンスルホニル基やハロゲンである。

これら水酸基あるいは脱離性の良い基をアジドへと変換する場合は DPPA、ジエチルアゾジカルボキシレートとトリフェニルフォスフィン、DPPA と DBU、DPPA、TMAD、TBP およびアジ化ナトリウムなどを使用することができる。またはパラジウム触媒存在下アジ化ナトリウムで処理する。パラジウム触媒としては、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ などが挙げられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、たとえばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド、トルエン、ベンゼンなどが挙げられる。反応時間は10分から30時間である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度である。

(9) 酸化

11107類縁体あるいは適宜水酸基を保護した11107誘導体を酸化剤で処理し二重結合をオキシラン環に変換したり、アリル位を酸化したりできる。生成物の保護基を除去し一般式 (I) の酸化体を合成できる。酸化剤としてはメタクロロ過安息香酸、t-ブチルヒドロパーオキシドなどが挙げられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、たとえばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミドなどが挙げられる。反応時間は10分から30時間である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度である。

(10) 還元

11107類縁体あるいは適宜水酸基を保護した11107誘導体の二重結合を還元できる。生成物の保護基を除去し一般式 (I) の還元体を合成できる。還元剤としては触媒存在下の水素、亜鉛、リチウムがあげられる。触媒としてはパラジウム炭素、水酸化パラジウム、酸化白金、ロジウム炭素などが挙げられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、

たとえばメタノール、エタノール、テトラヒドロフランなどが挙げられる。反応時間は10分から30時間である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度である。

(11) 水酸基の酸化

11107類縁体の水酸基あるいは適宜水酸基を保護した残りの水酸基を酸化剤で処理する。生成物の保護基を除去し一般式(I)のケトン体を合成できる。酸化剤としては、二酸化マンガ、クロクロム酸ピリジニウム、ジクロム酸ピリジニウム、Dess-Martin 試薬、Swern 酸化条件の試薬などが用いられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、たとえばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルムなどが挙げられる。反応時間は10分から30時間である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度である。

(12) ケトン体からオキシムの合成

一般式(I)の化合物の内オキシム誘導体は相当するケトン体をアミンと処理することにより合成できる。アミンとしては、例えばヒドロキシルアミン、メトキシアミンなどが挙げられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、たとえばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ピリジンなどが挙げられる。反応時間は10分から30時間である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度である。

(13) ケトン体からアミンの合成

一般式(I)の化合物の内アミン誘導体は相当するケトン体をアミンと処理しさらに還元することにより合成できる。アミンとしては限定しないが、例えばメチルアミン、エチルアミンなどが挙げられる。還元剤としては、シアノヒドリドホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、ジイソブチルアルミニウムヒドリドなどが挙げられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、たとえばテトラヒドロフラン、ジクロロメタンなどが挙げられる。反応時間は10分から30時間である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度である。

(14) アミノ基の修飾

上記の反応により得られたアミノ化合物を用いて、水酸基のアシル化、スルホニ

ル化、アルキル化と同様の方法により、修飾することが出来る。

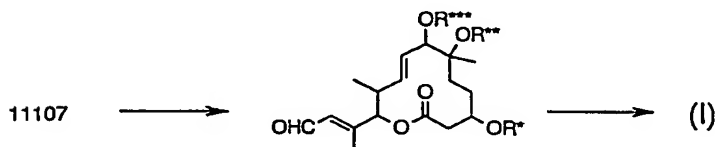
(15) ハロヒドリンの合成

11107 類縁体あるいは適宜水酸基を保護した 11107 誘導体のオキシラン環を HX で処理することにより A、B のどちらか一方がヒドロキシで、他方がハロゲンの化合物に変換できる。保護基を除去し一般式 (I) のハロヒドリン誘導体を合成できる。

HX は例えば塩化水素、または臭化水素である。あるいは、クロロトリメチルシランで処理した後、ヨウ化ナトリウムで処理し合成できる。反応に使用される溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、例えば、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、水などが挙げられる。反応時間は 10 分から 30 時間である。反応温度は -78℃ から加熱還流の温度である。

合成したハロヒドリンの水酸基も水酸基修飾で述べた各種変換ができる。

(16) 二重結合の酸化的開裂及びオレフィネーション



一般式 (I) の化合物は、単離・精製した 11107 類縁体あるいは 11107 誘導体の水酸基を適宜保護した化合物の二重結合を酸化的に開裂し生成することで得たアルデヒドをオレフィネーションし、その後、保護基を除去することにより合成できる。

例えば酸化剤としては、四酸化オスミウム、酸化ルテニウム、過マンガン酸カリウムを用いることが可能であり、生成するジオールの開裂には、過ヨウ素酸ナトリウム、四酢酸鉛、などが用いられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、たとえばテトラヒドロフラン、ジクロロメタンなどが挙げられる。反応時間は 10 分から 30 時間である。反応温度は -78℃ から加熱還流の温度である。

また二重結合をオゾン酸化、あるいは四酸化オスミウムと過ヨウ素酸ナトリウムを同時に処理することで直接アルデヒド体を得ることもできる。反応に用いられる

溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、たとえばテトラヒドロフラン、ジクロロメタンなどが挙げられる。反応時間は10分から30時間である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度である。

このように合成したアルデヒドを適当な置換基を持つスルホネートと塩基で Julia olefination あるいは適当な置換基を持つホスフェイトと塩基による Wittig 反応を行うことで二重結合形成させ、式(I)で表される化合物を合成することができる。塩基としては一般的な有機塩基、無機塩基、例えば、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、水素化リチウム、ブチルリチウム、リチウムジシクロヘキシルアミドなどを用いても良い。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、たとえばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどが挙げられる。反応時間は10分から30時間である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度である。

6. 活性物質の利用法

本化合物は、遺伝子発現制御が有効な疾患、VEGF 産生抑制作用が有効な疾患、及び、血管新生阻害作用が有効な疾患に対して、予防・治療剤として有効である。

「予防・治療」とは、予防もしくは治療又はそれらの両方を指す。本化合物は、より具体的には、抗癌剤として、特に固形腫瘍に対する抗癌剤・癌転移抑制剤として有効である。固形腫瘍としては、例えば膵臓癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍、頭頸部癌、食道癌、皮膚癌、肝癌、子宮癌、子宮頸癌、膀胱癌、甲状腺癌、精巣腫瘍、絨毛癌、骨肉腫、軟部組織肉腫、及び卵巣癌が挙げられる。また、白血病に対する抗がん剤としても有効である。さらに、血管腫治療剤としても有効である。また VEGF 産生阻害作用に基づく、糖尿病性網膜症治療剤、リウマチ性関節炎治療剤、血管腫治療剤として有効である。これ以外にも、変形性関節炎、乾せん、遅延性過敏反応からなる炎症性疾患、アテローム性動脈硬化症に対する治療剤としても有効である。

該化合物を、注射剤として調製する場合は、主薬に必要により pH 調整剤、緩衝剤、安定化剤、可溶化剤などを添加し、常法により皮下、筋肉内、関節内、静脈内用注射剤とする。

該化合物を各種疾患治療・予防剤として投与する場合、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤などとして経口的に投与してもよいし、また噴霧剤、坐剤、注射剤、外用剤、点滴剤として非経口的に投与してもよい。投与量は症状の程度、年齢、肝疾患の種類などにより著しく異なるが、通常成人1日当たり約1mg～100mgを1日1～数回にわけて投与する。

製剤化の際は通常の製剤担体を用い、常法により製造する。すなわち、経口用固形製剤を調製する場合は、主薬に賦形剤、更に必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤などとする。これらの錠剤、顆粒剤には糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることは勿論差し支えない。

本発明で、ストレプトミセス属の菌、その変異菌よりの発酵産物およびその誘導体から固形癌などにも有効な抗癌剤が見出された。

実施例

以下の実施例は次の形態を詳細に説明する。

実施例A1又はA1-1でMer-11107株の培養液を得た。これより実施例A2-A9で11107A-Gを得た。同様にH-Z、AA-AZ、BA-BGを実施例A10-67で得た。

Mer-11107の変異株である、EM07.015N13、EM07.015N54およびEM07.031N58、即ちそれぞれStreptomyces sp. A-1532、Streptomyces sp. A-1533 および Streptomyces sp. A-1534 の培養液とそれよりの生産化合物をA68-A77で得た。即ち、11107BH、11107BIおよび11107BJを得た。

また、実施例B1-B82はそれぞれ特定した上記菌生産物のいずれかより出発し、化学合成により他の化合物を製造した。C1-C7は薬理実験データである。

以下の実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[実施例A1] Mer-11107の200Lタンク培養

Mer-11107株の斜面培養（ISP-2培地）から1白金耳を50mlの種母培地（グルコース2%、エスサンミート（味の素社製）1%、酵母エキス0.5%、塩化ナトリウム0.25%、炭酸カルシウム0.32%、殺菌前pH6.8）を入れた500ml容の三角フラスコに接種し、28℃で2日間培養して第一段種母培養液を得た。この培養液0.1mlを同じ種母培地100mlを入れた500ml容の三角フラスコに接種し、28℃で1日間培養して第二段種母培養液を得た。このようにして得た第二段種母培養液800mlを生産培地（ポテトでんぷん5%、ファルマメディア0.8%、グルテンミール0.8%、酵母エキス0.5%、炭酸カルシウム0.1%、殺菌前pH6.8）100Lを入れた200Lタンクに接種し、培養温度28℃で攪拌数90rpm、通気量1.0vvm、内圧20kPaの条件で5日間通気攪拌培養を行って培養液を得た。

〔実施例A1-1〕 Mer-11107の培養及び精製

Mer-11107株の斜面培地（ISP-2）から1白金耳を50mlの種母培地（グリセリン2%、グルコース2%、大豆粉（エスサンミート：味の素社製）2%、酵母エキス0.5%、塩化ナトリウム0.25%、炭酸カルシウム0.32%、硫酸銅0.0005%、塩化マンガン0.0005%、硫酸亜鉛0.0005%、pH7.4）を入れた500ml容の三角フラスコに接種し、28℃で3日間振とう機上で培養して種母培養液を得た。この種母培養液0.6mlを、60mlの本培養培地（可溶性澱粉5%、コーンステープリカー0.5%、乾燥酵母0.5%、グルテンミール0.5%、炭酸カルシウム0.1%）を入れた500ml容の三角フラスコに接種して28℃で4日間振とう機上で培養を行って培養液を得た。

〔実施例A2〕 11107A、B、C、D、E、F、Gの精製

実施例A1又はA1-1で得られた培養液（10リットル）を1-ブタノール（10リットル）にて抽出後、1-ブタノール層を減圧乾固し、100gの粗活性画分を得た。この粗活性画分をセファデックスLH-20（ファルマシア社製、1500ml）上に添加し、テトラヒドロフラン-メタノール（1：1）の溶媒で溶出した。溶出した粗活性画分を濃縮乾固し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ワコーゲルC-200）に付した。このカラムをノルマルヘキサンおよび酢酸エチル（1：9；v/v）の混液（2リットル）で溶出させ、11107A、11107

B、11107Cを含む粗活性画分、および11107D、11107E、11107F、11107Gを含む粗活性画分を得た。得られた11107A、11107B、11107Cを含む粗活性画分を下記分取条件(A1)で分取高速液体クロマトグラフィー(HPLC)に付し、溶出される画分をそれぞれ集め、アセトニトリルを留去後、下記分取条件(A2)にて各々の画分をHPLCによる脱塩を行うことにより11107A(1.2mg)、11107B(6mg)、11107C(0.3mg)を得た。同様に11107D、11107E、11107F、11107Gを含む粗活性画分についても下記分取条件(A1)でHPLCにて分画し、溶出される画分をそれぞれ集め、アセトニトリルを留去後、下記分取条件(A2)にて各々の画分をHPLCによる脱塩を行うことにより11107D(1.8mg)、11107E(1mg)、11107F(0.1mg)、11107G(0.2mg)を得た。

実施例A2-1 11107A、B、C、D、E、F、Gの精製

培養液(10リットル)を1-ブタノール(10リットル)にて抽出後、ブタノール層を減圧乾固し、100gの粗活性画分を得た。この粗活性画分をセファデックスLH-20(ファルマシア社製、1500ml)上に添加し、テトラヒドロフラン-メタノール(1:1)の溶媒で溶出した。540mlから660mlまでに溶出した画分を減圧下で濃縮乾固し、残渣(660mg)を得た。さらにこの残渣を酢酸エチル及びメタノール(9:1;v/v)の混液に溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーゲルC-200、50g)に付した。このカラムをn-ヘキサン及び酢酸エチル(1:9;v/v)の混液(2リットル)で溶出し、468mlから1260mlまでに溶出した画分(粗活性画分A)及び1440mlから1566mlまでに溶出した画分(粗活性画分B)を集め、各々を減圧下で濃縮し、粗活性画分Aを25mg、粗活性画分Bを15mg得た。

得られた粗活性画分Aを下記分取条件(A)で分取高速液体クロマトグラフィー(HPLC)に付し保持時間28分、34分、39分に溶出される画分をそれぞれ集め、アセトニトリルを留去後、下記分取条件(B)にて各々の画分をHPLCによる脱塩を行うことにより11107A(保持時間:36分、1.2mg)、11107B(保持時間:37分、6mg)、11107C(保持時間:38分、0.3mg)を得た。同様に粗活性画分Bについても下記分取

条件 (A) で HPLC にて分画し保持時間 17 分、21 分、22 分、26 分から 27 分に溶出される画分をそれぞれ集め、アセトニトリルを留去後、下記分取条件(B)にて各々の画分を HPLC による脱塩を行うことにより 11107D (保持時間: 36 分、1.8 mg)、11107E (保持時間: 34 分、1 mg)、11107F (保持時間: 28 分、0.1 mg)、11107G (保持時間: 32 分、0.2 mg) を得た。

HPLC 分取条件 (A1)、(A)

カラム: YMC-PACK ODS-AM SH-343-5AM, ϕ 20 mm \times 250 mm (ワイエムシー社製)

温度: 室温

流速: 10 ml / 分

検出: 240 nm

溶出液: アセトニトリル / 0.15% リン酸二水素カリウム (pH 3.5) (2 : 8 - 8 : 2, v / v, 0 - 50 分, リニアグラジェント)

HPLC 分取条件 (A2)、(B)

カラム: YMC-PACK ODS-AM SH-343-5AM, ϕ 20 mm \times 250 mm (ワイエムシー社製)

温度: 室温

流速: 10 ml / 分

検出: 240 nm

溶出液: メタノール / 水 (2 : 8 - 10 : 0, v / v, 0 - 40 分, リニアグラジェント)

下記の HPLC 分析条件にて分析を行った場合の上記化合物の保持時間を示す。

HPLC 分析条件 (a)

カラム: YMC J'sphere ODS-M80 JM-307, ϕ 4.6 mm \times 75 mm (ワイエムシー社製)

温度: 30℃

流速: 1 ml / 分

検出: 240 nm

溶出液：アセトニトリル／0.15%リン酸二水素カリウム（pH3.5）（2：8-8：2，v/v，0-50分，リニアグラジェント）

保持時間：

11107A：13.4分

11107B：15.5分

11107C：17.3分

11107D：11.4分

11107E：12.9分

11107F：9.0分

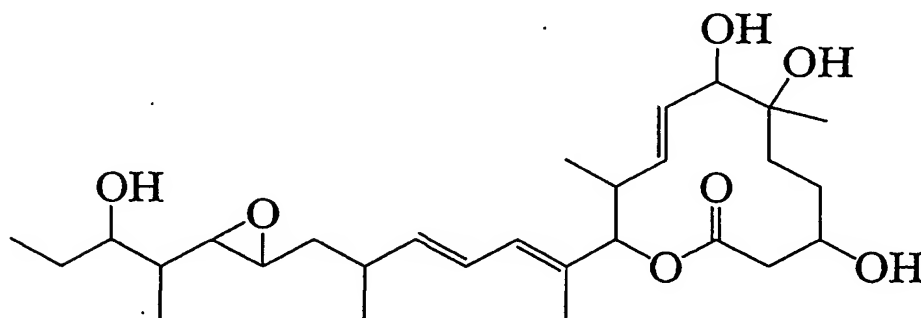
11107G：10.8分

〔実施例A3〕11107Aの物理化学的性質

11107Aの物理化学的性質を以下に示した。11107Aは下記に示す構造であることが決定された。

1. 性状：無色粉末
2. 分子量：494，FAB-MS m/z 493 (M-H)⁻
3. 分子式： $C_{28}H_{46}O_7$
4. 溶解性：ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶
5. 呈色反応：ヨード、硫酸に陽性
6. 紫外吸収スペクトル（メタノール、極大値）nm：239 (ϵ 28800)
7. 赤外吸収スペクトル (KBr) cm^{-1} ：3364, 2963, 1732, 1714, 1455, 1372, 1176
8. 1H -NMRスペクトル (CD_3OD , 500MHz)： δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz))：
0.97 (3H, d, J=7.0Hz), 0.98 (3H, d, J=6.8Hz),
1.02 (3H, t, J=8.0Hz), 1.15 (3H, d, J=6.8Hz),
1.28 (1H, m), 1.33 (3H, s), 1.42 (2H, m), 1.50-
1.73 (6H, m), 1.82 (3H, s), 2.54 (1H, m), 2.59 (2

H, m), 2.64 (1H, m), 2.73 (1H, dd, $J=2.4, 8.3$ Hz), 2.80 (1H, dt, $J=2.4, 5.7$ Hz), 3.58 (1H, dt, $J=8.3, 4.4$ Hz), 3.77 (1H, d, $J=9.8$ Hz), 3.84 (1H, m), 5.10 (1H, d, $J=9.8$ Hz), 5.45 (1H, dd, $J=9.8, 15.2$ Hz), 5.72 (1H, dd, $J=8.2, 15.2$ Hz), 5.78 (1H, dd, $J=9.8, 15.2$ Hz), 6.15 (1H, d, $J=9.8$ Hz), 6.36 (1H, dd, $J=9.8, 15.2$ Hz)



11107A

[実施例A4] 11107Bの物理化学的性質

11107Bの物理化学的性質を以下に示した。11107Bは下記に示す構造であることが決定された。

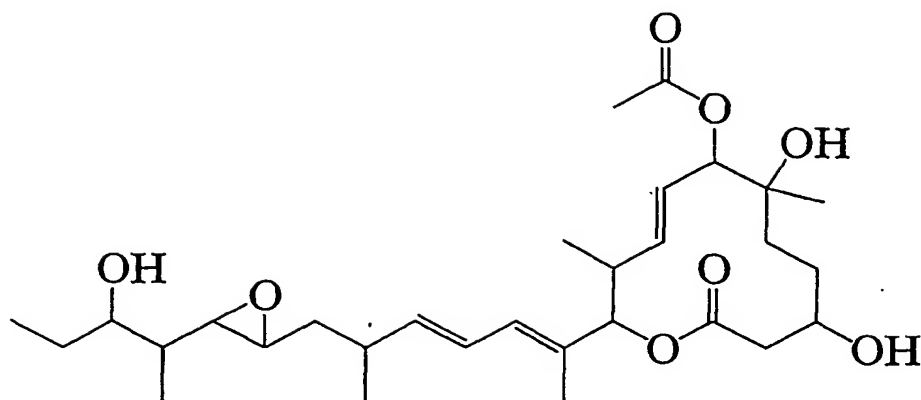
1. 性状：無色粉末
2. 分子量：536, FAB-MS m/z 535 ($M-H$)⁻, 559 ($M+Na$)⁺
3. 分子式： $C_{30}H_{48}O_8$
4. 溶解性：ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶
5. 呈色反応：ヨード、硫酸に陽性
6. 紫外吸収スペクトル（メタノール、極大値）nm：240 (ϵ 31300)
7. 赤外吸収スペクトル (KBr) cm^{-1} : 3443, 2968, 1732, 1715, 1456, 1371, 1244, 1176

8. ^1H -NMRスペクトル (CD_3OD , 500MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)):

0.93 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.94 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$),
0.98 (3H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 1.12 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$),
1.23 (3H, s), 1.25 (1H, m), 1.42 (2H, m), 1.53-
1.70 (6H, m), 1.79 (3H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 2.10 (3H,
s), 2.52 (1H, m), 2.56 (2H, m), 2.60 (1H, m), 2.7
0 (1H, dd, $J=2.4, 8.3\text{Hz}$), 2.76 (1H, dt, $J=2.4,$
5.7Hz), 3.56 (1H, dt, $J=8.3, 4.4\text{Hz}$), 3.82 (1H,
m), 5.08 (2H, d, $J=9.8\text{Hz}$), 5.60 (1H, dd, $J=9.8,$
15.2Hz), 5.70 (1H, dd, $J=8.3, 15.2\text{Hz}$), 5.74 (1
H, dd, $J=9.8, 15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=9.8\text{Hz}$),
6.36 (1H, dd, $J=9.8, 15.2\text{Hz}$)

9. ^{13}C -NMRスペクトル (CD_3OD , 125MHz): δ ppm (多重度):

10.82 (q), 10.86 (q), 11.91 (q), 16.88 (q), 21.
09 (q), 21.63 (q), 24.21 (q), 28.62 (t), 30.47 (t),
36.68 (d), 37.53 (t), 40.10 (t), 40.70 (t), 41.
77 (d), 42.77 (d), 58.44 (d), 62.96 (d), 70.42 (d),
74.10 (s), 75.31 (d), 80.31 (d), 84.27 (d), 125.
83 (d), 127.06 (d), 132.19 (s), 132.44 (d), 141.
66 (d), 142.36 (d), 171.78 (s), 172.15 (s)



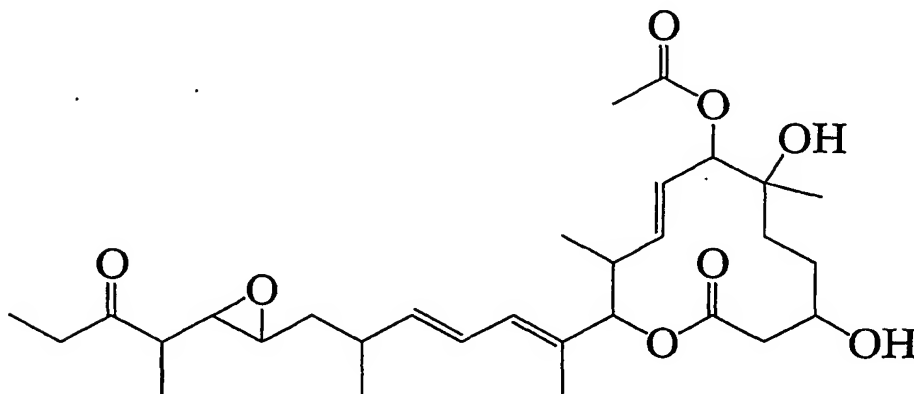
11107B

〔実施例A5〕 11107Cの物理化学的性質

11107Cの物理化学的性質を以下に示した。11107Cは下記に示す構造であることが決定された。

1. 性状：無色粉末
2. 分子量：534, ESI-MS m/z 533 ($M-H$)⁻
3. 分子式： $C_{30}H_{46}O_8$
4. 溶解性：ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶
5. 呈色反応：ヨード、硫酸に陽性
6. 紫外吸収スペクトル（メタノール、極大値）nm：239 (ϵ 33100)
7. 赤外吸収スペクトル (KBr) cm^{-1} : 3363, 2970, 1732, 1715, 1373, 1243, 1177
8. 1H -NMRスペクトル (CD_3OD , 500MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)):
 0.94 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.08 (3H, t, $J=8.0$ Hz),
 1.13 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 1.16 (3H, d, $J=6.8$ Hz),
 1.25 (3H, s), 1.35-1.76 (6H, m), 1.81 (3H, s),
 2.12 (3H, s), 2.38 (1H, m), 2.50-2.67 (6H, m),

2. 82 (2H, m), 3. 82 (1H, m), 5. 12 (2H, d, $J=9.8$ Hz), 5. 64 (1H, dd, $J=9.8, 15.2$ Hz), 5. 72 (1H, dd, $J=8.3, 15.2$ Hz), 5. 76 (1H, dd, $J=9.8, 15.2$ Hz), 6. 18 (1H, d, $J=9.8$ Hz), 6. 40 (1H, dd, $J=9.8, 15.2$ Hz)



11107C

〔実施例A6〕 11107Dの物理化学的性質

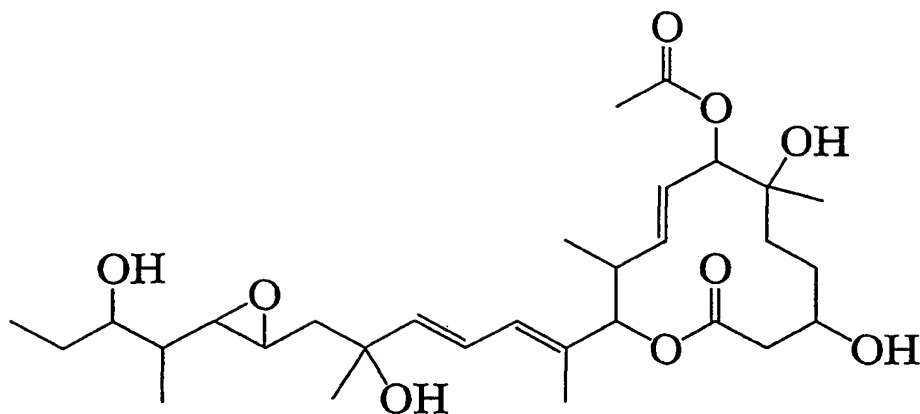
11107Dの物理化学的性質を以下に示した。11107Dは下記に示す構造であることが決定された。

1. 性状：無色粉末
2. 分子量：552, ESI-MS m/z 551 ($M-H$)⁻, 575 ($M+Na$)⁺
3. 分子式： $C_{30}H_{48}O_9$
4. 溶解性：ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶
5. 呈色反応：ヨード、硫酸に陽性
6. 紫外吸収スペクトル（メタノール、極大値）nm：239 (ϵ 33100)
7. 赤外吸収スペクトル (KBr) cm^{-1} : 3417, 2967, 1732, 1714, 1455, 1372, 1248, 1176

8. ^1H -NMRスペクトル (CD_3OD , 500MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)):

0.93 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.95 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$),
0.98 (3H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 1.23 (3H, s), 1.30 (1H, m),
1.36-1.66 (9H, m), 1.70 (1H, dd, $J=6.4, 14.2\text{Hz}$),
1.82 (3H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 1.90 (1H, dd, $J=6.4, 14.2\text{Hz}$),
2.10 (3H, s), 2.52 (2H, m), 2.62 (1H, m),
2.72 (1H, dd, $J=2.4, 8.3\text{Hz}$), 2.94 (1H, dt, $J=2.4, 5.7\text{Hz}$),
3.55 (1H, dt, $J=8.3, 4.4\text{Hz}$), 3.82 (1H, m),
5.10 (1H, d, $J=9.8\text{Hz}$), 5.11 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$),
5.60 (1H, dd, $J=9.8, 15.2\text{Hz}$), 5.74 (1H, dd, $J=8.3, 15.2\text{Hz}$),
5.92 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.18 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$),
6.57 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$)

9. ^{13}C -NMRスペクトル (CD_3OD , 125MHz): δ ppm (多重度):
10.52 (q), 10.82 (q), 11.98 (q), 16.84 (q), 21.07 (q),
24.21 (q), 28.62 (t), 28.79 (q), 30.46 (t), 37.53 (t),
40.10 (t), 41.80 (d), 42.58 (d), 45.97 (t),
55.99 (d), 62.53 (d), 70.42 (d), 73.09 (s),
74.11 (s), 75.30 (d), 80.31 (d), 84.19 (d), 123.64 (d),
127.10 (d), 131.76 (d), 133.81 (s), 141.61 (d),
143.22 (d), 171.75 (s), 172.18 (s)



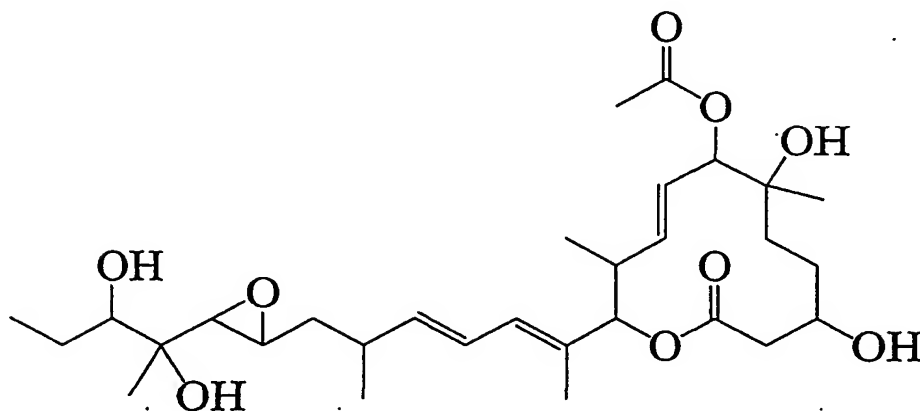
11107D

【実施例A7】 11107Eの物理化学的性質

11107Eの物理化学的性質を以下に示した。11107Eは下記に示す構造であることが決定された。

1. 性状：無色粉末
2. 分子量：552, FAB-MS m/z 551 (M-H)⁻
3. 分子式：C₃₀H₄₈O₉
4. 溶解性：ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶
5. 呈色反応：ヨード、硫酸に陽性
6. 紫外部吸収スペクトル（メタノール、極大値）nm：240（ ϵ 26200）
7. 赤外部吸収スペクトル（KBr）cm⁻¹：3500, 2969, 1732, 1715, 1455, 1372, 1244, 1176
8. ¹H-NMRスペクトル（CD₃OD, 500MHz）： δ ppm（積分，多重度，結合定数 J（Hz））：
 - 0.93（3H, d, J=7.0Hz）, 1.08（3H, t, J=8.0Hz）,
 - 1.12（3H, s）, 1.16（3H, d, J=7.0Hz）, 1.25（3H, s）,
 - 1.35-1.78（8H, m）, 1.81（3H, s）, 2.12（3H, s）,
 - 2.55（1H, m）, 2.59（2H, m）, 2.63（1H, m）, 2.98（1H, d, J=2.4Hz）,
 - 3.02（1H, dt, J=2.4, 5.7Hz）

z), 3.36 (1H, m), 3.85 (1H, m), 5.12 (2H, d, J=9.8 Hz), 5.62 (1H, dd, J=9.8, 15.2 Hz), 5.74 (1H, dd, J=9.8, 15.2 Hz), 5.76 (1H, dd, J=9.8, 15.2 Hz), 6.16 (1H, d, J=9.8 Hz), 6.38 (1H, dd, J=9.8, 15.2 Hz)



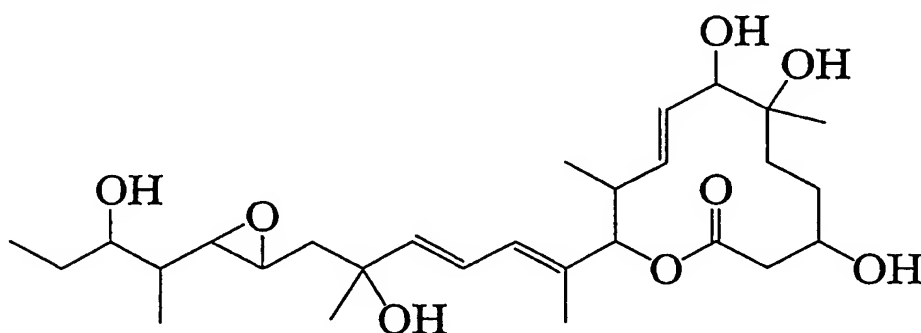
11107E

[実施例A8] 11107Fの物理化学的性質

11107Fの物理化学的性質を以下に示した。11107Fは下記に示す構造であることが決定された。

1. 性状：無色粉末
2. 分子量：510, FAB-MS m/z 509 (M-H)⁻
3. 分子式：C₂₈H₄₆O₈
4. 溶解性：ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶
5. 呈色反応：ヨード、硫酸に陽性
6. ¹H-NMRスペクトル (CD₃OD, 500MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)):
0.94 (3H, d, J=7.0 Hz), 0.95 (3H, d, J=6.8 Hz),
0.98 (3H, t, J=8.0 Hz), 1.31-1.40 (7H, m), 1.50-1.60 (6H, m), 1.71 (1H, dd, J=6.4, 14.2 Hz),

1. 82 (3H, s), 1. 90 (1H, dd, $J=6.4, 14.2$ Hz), 2. 54 (2H, m), 2. 62 (1H, m), 2. 70 (1H, dd, $J=2.4, 8.3$ Hz), 2. 94 (1H, dt, $J=2.4, 5.7$ Hz), 3. 56 (1H, dt, $J=8.3, 4.4$ Hz), 3. 74 (1H, d, $J=9.8$ Hz), 3. 80 (1H, m), 5. 10 (1H, d, $J=9.8$ Hz), 5. 42 (1H, dd, $J=9.8, 15.2$ Hz), 5. 78 (1H, dd, $J=9.8, 15.2$ Hz), 5. 91 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 6. 18 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 6. 57 (1H, dd, $J=10.8, 15.2$ Hz)



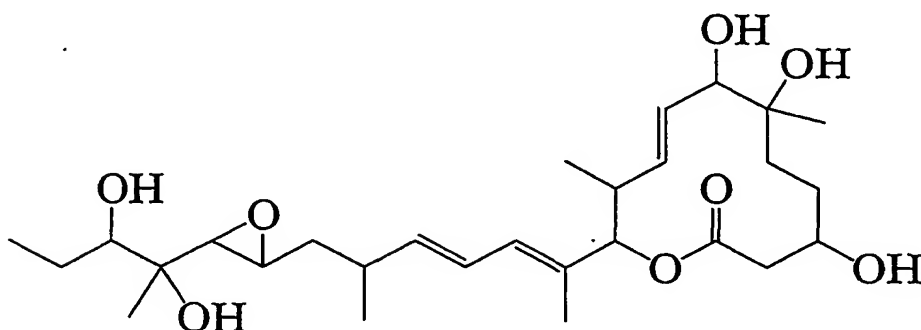
11107F

〔実施例A9〕 11107Gの物理化学的性質

11107Gの物理化学的性質を以下に示した。11107Gは下記に示す構造であることが決定された。

1. 性状：無色粉末
 2. 分子量：510, FAB-MS m/z 509 (M-H)⁻
 3. 分子式：C₂₈H₄₆O₈
 4. 溶解性：ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶
 5. 呈色反応：ヨード、硫酸に陽性
 6. ¹H-NMRスペクトル (CD₃OD, 500 MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)):
0. 94 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 1. 06 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1. 09 (3H, s), 1. 13 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1. 31 (3H,

s), 1.33–1.40 (3H, m), 1.55–1.78 (5H, m), 1.79 (3H, s), 2.52 (1H, m), 2.58 (2H, m), 2.60 (1H, m), 2.95 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 3.00 (1H, dt, $J=2.0$, 5.4 Hz), 3.35 (1H, m), 3.74 (1H, d, $J=9.8$ Hz), 3.80 (1H, m), 5.07 (1H, d, $J=10.2$ Hz), 5.41 (1H, dd, $J=9.8$, 15.2 Hz), 5.70 (1H, dd, $J=9.8$, 15.2 Hz), 5.75 (1H, dd, $J=9.8$, 15.2 Hz), 6.12 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 6.38 (1H, dd, $J=10.8$, 15.2 Hz)



11107G

[実施例A10] 11107H、I、J、Kの精製

培養液（20リットル）を培養濾液と菌体に分離し、濾液を酢酸エチル（20リットル）にて抽出後、酢酸エチル層を減圧乾固し、2.33gの粗活性画分を得た。この粗活性画分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ワコーゲルC-200）に付し、ノルマルヘキサンおよび酢酸エチル（1：9；v/v）の混液（1リットル）で溶出させ、活性画分を濃縮し、11107H、11107Iを含む粗活性画分、および11107J、11107Kを含む粗活性画分を得た。得られた11107H、11107Iを含む粗活性画分を下記分取条件（B1）で分取高速液体クロマトグラフィー（HPLC）に付し、活性画分を溶出させ、濃縮し、11107Hを主成分とする画分、および11107Iを主成分とする画分を得た。各々の画分について、下記分取条件（B2）にて分取高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を行い、活性物質を溶出させ、濃縮乾固することにより、11107H（1.2mg）、11107I（6mg）を得た。同様に11107J、11107Kを

含む粗活性画分についても下記分取条件（B 3）でHPLCにて分画し、溶出される画分をそれぞれ集め、濃縮後、11107Jを主成分とする画分、および11107Kを主成分とする画分を得た。各々の画分を下記分取条件（B 4）にて分取高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を行い、活性物質を溶出させ、濃縮乾固することにより、11107J（1.8mg）、11107K（1mg）を得た。

HPLC分取条件（B 1）

カラム：YMC-PACK ODS-AM SH-343-5AM, ϕ 20mm
×250mm（ワイエムシー社製）

温度：室温

流速：10ml/分

検出：240nm

溶出液：アセトニトリル/水（2：8-10：0, v/v, 0-50分, リニアグラジェント）

HPLC分取条件（B 2）

カラム：YMC-PACK ODS-AM SH-343-5AM, ϕ 20mm
×250mm（ワイエムシー社製）

温度：室温

流速：10ml/分

検出：240nm

溶出液：アセトニトリル/水（4：6-7：3, v/v, 0-50分, リニアグラジェント）

HPLC分取条件（B 3）

カラム：YMC J'sphere ODS-M80 JM-343, ϕ 20mm
×250mm（ワイエムシー社製）

流速：10ml/分

検出：240nm

溶出液：アセトニトリル/水（3：7-7：3, v/v, 0-50分, リニアグラジェント）

HPLC分取条件 (B4)

カラム: YMC J' sphere ODS-M80 JM-343, ϕ 20 mm \times 250 mm (ワイエムシー社製)

流速: 10 ml / 分

検出: 240 nm

溶出液: アセトニトリル / 水 (2 : 8 - 10 : 0, v / v, 0 - 40 分, リニアグラジェント)

下記のHPLC分析条件にて分析を行なった場合の上記化合物の保持時間を示す。

HPLC分析条件 (b1):

カラム: YMC J' sphere ODS-M80 JM-307, ϕ 4.6 mm \times 75 mm (ワイエムシー社製)

温度: 30 °C

流速: 1 ml / 分

検出: 240 nm

溶出液: アセトニトリル / 0.15 % リン酸二水素カリウム (pH 3.5) (2 : 8 - 8 : 2, v / v, 0 - 50 分, リニアグラジェント)

保持時間:

11107H: 16.2 分

11107I: 16.9 分

HPLC分析条件 (b2):

カラム: CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 4.6 mm \times 250 mm (資生堂社製)

温度: 40 °C

流速: 1 ml / 分

検出: 240 nm

溶出液: アセトニトリル / 水 (4 : 6, v / v) アイソクラティック

保持時間:

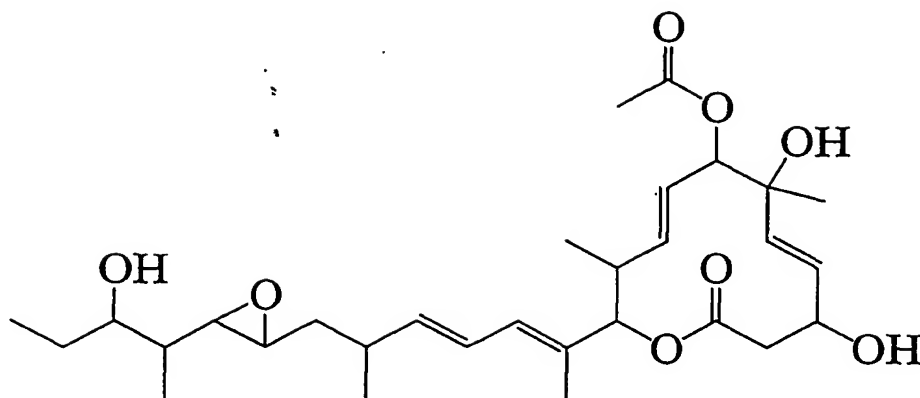
11107J: 11.2 分

11107K: 11.9分

[実施例A11] 11107Hの物理化学的性質

11107Hの物理化学的性質を以下に示した。11107Hは下記に示す構造であることが決定された。

1. 性状: 無色粉末
2. 分子量: 534, ESI-MS m/z 533 ($M-H$)⁻, 557 ($M+Na$)⁺
3. 分子式: $C_{30}H_{46}O_8$
4. 溶解性: ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶
5. 呈色反応: ヨード、硫酸に陽性
6. 赤外部吸収スペクトル (KBr) cm^{-1} : 3478, 2968, 1732, 1718, 1455, 1370, 1243, 1173
7. 1H -NMRスペクトル (C_5D_5N , 500MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)):
0.85 (3H, d, $J=6.9$ Hz), 1.07 (3H, t, $J=7.3$ Hz),
1.09 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 1.15 (3H, d, $J=7.3$ Hz),
1.45 (1H, m), 1.55 (1H, m), 1.57 (3H, s), 1.65–
1.79 (3H, m), 1.82 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.54 (1
H, m), 2.64 (1H, m), 2.72 (1H, dd, $J=2.5, 12.7$ Hz),
2.90 (2H, m), 3.02 (1H, dd, $J=2.1, 8.3$ Hz),
3.98 (1H, m), 4.86 (1H, m), 5.34 (1H, d, $J=10.7$
Hz), 5.53 (1H, d, $J=9.8$ Hz), 5.59 (1H, dd, $J=9.8, 15.2$ Hz),
5.72 (1H, dd, $J=8.3, 15.2$ Hz), 6.18 (1H, dd, $J=9.8, 15.2$ Hz),
6.22 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 6.32 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 6.42 (1H, dd, $J=2.4, 15.2$ Hz),
6.46 (1H, dd, $J=10.8, 15.2$ Hz)



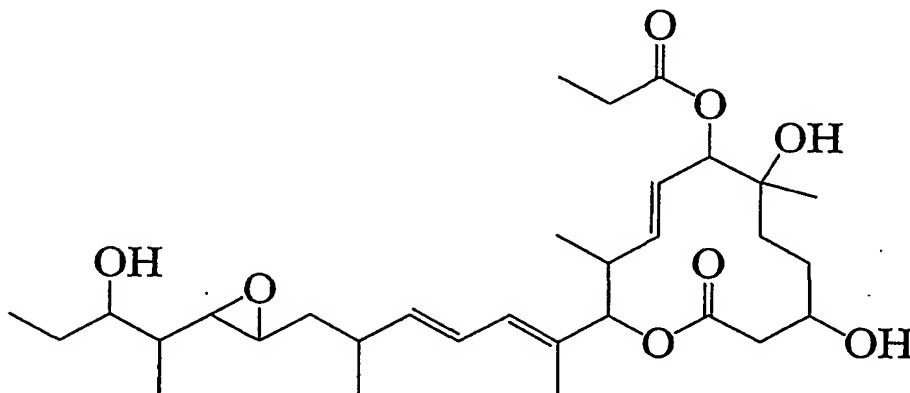
11107H

〔実施例A12〕 11107Iの物理化学的性質

11107Iの物理化学的性質を以下に示した。11107Iは下記に示す構造であることが決定された。

1. 性状：無色粉末
 2. 分子量：550, ESI-MS m/z 549 (M-H)⁻
 3. 分子式：C₃₁H₅₀O₈
 4. 溶解性：ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶
 5. 呈色反応：ヨード、硫酸に陽性
 6. ¹H-NMRスペクトル (C₅D₅N, 500MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz))
- 0.87 (3H, d, J=6.8Hz), 1.04-1.10 (9H, m), 1.15 (3H, d, J=6.8Hz), 1.45 (1H, m), 1.47 (3H, s), 1.56 (1H, m), 1.65-1.79 (4H, m), 1.80 (3H, s), 1.82 (1H, m), 1.95 (1H, m), 2.11 (1H, m), 2.30 (2H, m), 2.55 (1H, m), 2.66 (1H, m), 2.71 (1H, dd, J=3.4, 14.1Hz), 2.77 (1H, dd, J=4.2, 14.1Hz), 2.89 (1H, dd, J=2.0, 8.3Hz), 3.01 (1H, dd, J=2.0, 8.3Hz), 3.97 (1H, m), 4.10 (1H, m), 5.33 (1

H, d, $J=10.7\text{ Hz}$), 5.56 (1H, d, $J=9.8\text{ Hz}$), 5.73 (1H, dd, $J=7.8, 14.6\text{ Hz}$), 5.82 (1H, dd, $J=10.3, 15.2\text{ Hz}$), 6.28 (1H, dd, $J=9.8, 15.2\text{ Hz}$), 6.34 (1H, d, $J=11.2\text{ Hz}$), 6.46 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{ Hz}$)



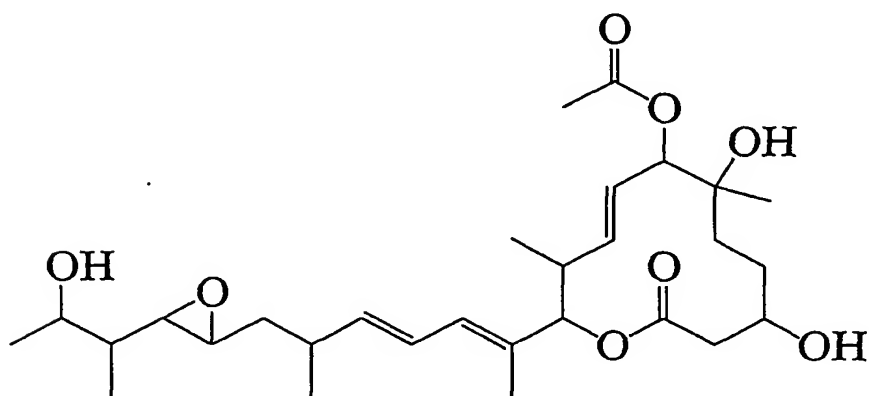
11107I

[実施例A13] 11107Jの物理化学的性質

11107Jの物理化学的性質を以下に示した。11107Jは下記に示す構造であることが決定された。

1. 性状：無色粉末
2. 分子量：522, FAB-MS m/z 523 ($M+H$)⁺
3. 分子式：C₂₉H₄₆O₈
4. 溶解性：ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶
5. 呈色反応：ヨード、硫酸に陽性
6. 赤外部吸収スペクトル (KBr) cm^{-1} : 3386, 2969, 1731, 1714, 1455, 1371, 1249, 1174
7. ¹H-NMRスペクトル (CD₃OD, 500MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)): 0.88 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 0.92 (3H, d, $J=7.3\text{ Hz}$),

1. 08 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 1. 15 (1H, m), 1. 18 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 1. 19 (3H, s), 1. 35–1. 68 (6H, m), 1. 75 (3H, d, $J=1.0$ Hz), 2. 06 (3H, s), 2. 43–2. 60 (4H, m), 2. 62 (1H, dd, $J=2.5, 8.3$ Hz), 2. 71 (1H, dt, $J=2.5, 5.9$ Hz), 3. 74–3. 81 (2H, m), 5. 04 (2H, d, $J=9.8$ Hz), 5. 56 (1H, dd, $J=9.8, 15.2$ Hz), 5. 66 (1H, dd, $J=8.3, 15.1$ Hz), 5. 70 (1H, dd, $J=9.8, 15.1$ Hz), 6. 10 (1H, dd, $J=1.0, 10.7$ Hz), 6. 32 (1H, dd, $J=10.7, 15.1$ Hz)



11107J

〔実施例A14〕 11107Kの物理化学的性質

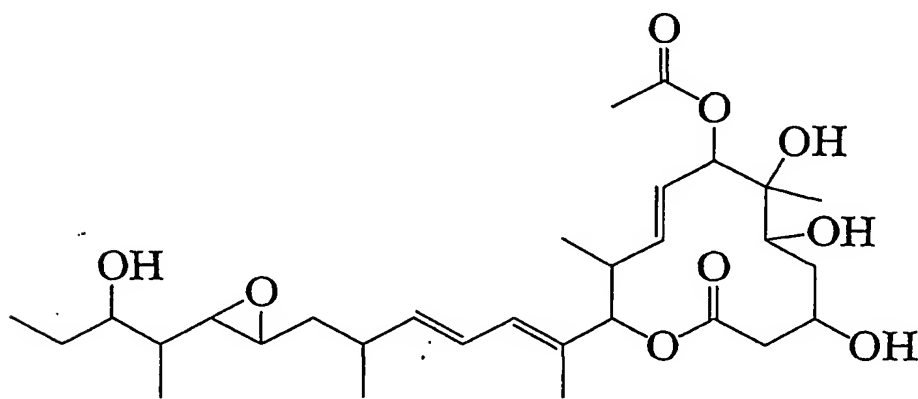
11107Kの物理化学的性質を以下に示した。11107Kは下記に示す構造であることが決定された。

1. 性状：無色粉末
2. 分子量：552, FAB-MS m/z 553 ($M+H$)⁺
3. 分子式： $C_{30}H_{48}O_9$
4. 溶解性：ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶
5. 呈色反応：ヨード、硫酸に陽性
6. 赤外部吸収スペクトル (KBr) cm^{-1} : 3461, 2965, 1735, 1

7 1 2, 1 4 5 5, 1 3 7 2, 1 2 4 2, 1 1 6 9

7. ^1H -NMRスペクトル (CD_3OD , 500MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)):

0. 87 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0. 91 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$),
 0. 94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1. 09 (3H, d, $J=6.9\text{Hz}$),
 1. 11 (3H, s), 1. 21 (1H, m), 1. 42-1. 66 (6H, m),
 1. 76 (3H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 2. 06 (3H, s), 2. 44-2. 58 (3H, m),
 2. 61 (1H, dd, $J=3.7, 12.9\text{Hz}$), 2. 66 (1H, dd, $J=2.2, 8.1\text{Hz}$), 2. 73 (1H, dt, $J=2.2, 6.0\text{Hz}$),
 3. 50-3. 57 (2H, m), 4. 15 (1H, m), 5. 05 (1H, d, $J=9.8\text{Hz}$),
 5. 09 (1H, d, $J=10.3\text{Hz}$), 5. 53 (1H, dd, $J=10.3, 15.1\text{Hz}$), 5. 64-5. 70 (2H, m),
 6. 09 (1H, d, $J=10.7\text{Hz}$), 6. 33 (1H, dd, $J=10.7, 15.1\text{Hz}$).



11107K

【実施例A15】

培養液 (86リットル) を小型フィルタープレスを用いて濾過し (水洗: 10リットル)、濾液及び洗浄液 (94リットル) と菌体 (湿重量14.5kg) に分離した。濾液及び洗浄液はトルエン (50リットル) にて抽出した。菌体はメタノール (50リットル) で抽出後、濾過して (メタノール洗浄: 10リットル)、メタ

ノール抽出液を得た。メタノール抽出液を減圧下でメタノールを留去した後、トルエン（10リットル）で抽出した。それぞれのトルエン層を水洗後、合わせて濃縮し、活性画分を含むトルエン抽出物を69.4g得た。このトルエン抽出物をメタノール（400ml）に溶解後、10%食塩水（400ml）を加え、ノルマルヘキサン（400ml×2）で洗浄した後、酢酸エチル（400ml×2）にて抽出し、水洗後、減圧下で濃縮し、12.1gの粗活性画分を得た。この粗活性画分を酢酸エチルおよびノルマルヘキサン（1:1; v/v）の混液に溶解し、シリカゲルクロマトグラフィー（Kiesel gel 60, 120g）に付した。このカラムを酢酸エチルおよびノルマルヘキサン（1:1; v/v）の混液（1000ml）で洗浄した後、酢酸エチルおよびノルマルヘキサン（2:1; v/v）の混液（600ml）、酢酸エチルおよびノルマルヘキサン（8:2; v/v）の混液（1000ml）、酢酸エチル（500ml）で溶出し、300mlまで溶出した画分（粗活性画分A）、300mlから1080mlまで溶出した画分（粗11107B画分）、1080mlから2010mlまで溶出した画分（粗活性画分B）を集め、それぞれ減圧下で濃縮し、粗活性画分Aを519mg、粗11107B画分を5.96g、粗活性画分Bを681mg得た。

〔実施例A16〕

培養液（86リットル）にアセトン（18リットル）を加えて攪拌抽出した後、連続遠心濾過機で濾過した。得られたアセトン抽出液（106リットル）をダイヤイオンHP-20カラム（11リットル）に吸着させ、5%アセトン（10リットル）、40%アセトン（30リットル）、60%アセトン（60リットル）、80%アセトン（80リットル）で溶出した。60%アセトン画分（30リットル）を濃縮後、トルエン（10リットル）にて抽出後、トルエン層を減圧下濃縮し、粗活性画分を17.6g得た。この粗活性画分のうち、5.0gをトルエンに溶解し、シリカゲルクロマトグラフィー（Kiesel gel 60, 350g）に付した。このカラムをトルエン（350ml）で洗浄後、トルエンおよびアセトン（3:1, v/v）の混液（4000ml）、トルエンおよびアセトン（1:1, v/v）の混液（1000ml）で溶出し、1100mlから1700mlまで溶出した画分

(粗活性画分A)、1700mlから4000mlまで溶出した画分(粗11107B画分)、4000mlから5000mlまで溶出した画分(粗活性画分B)を集め、それぞれ減圧下で濃縮し、粗活性画分Aを640mg、粗11107B画分を3.32g、粗活性画分Bを466mg得た。

【実施例A17】11107L、M、N、O、P、Q、R、S、T、U、V、W、X、Y、Z、AA、AB、AC、AD、AE、AF、AG、AH、AI、AJ、AK、AL、AM、AN、AP、AQ、ARの精製

得られた粗活性画分Aを下記の分取条件(C1)あるいは(C2)で分取高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を行い、11107L(8.6mg)、11107M(6.8mg)、11107N(5.4mg)、11107AP(3.4mg)、11107AR(1.8mg)を得た。また、分取高速液体クロマトグラフィー(HPLC)の後さらに薄層クロマトグラフィー[トルエン/アセトン(2:1, v/v)]に付して精製し、11107X(11.1mg)、11107Y(6.5mg)、11107AL(1.8mg)、11107AM(2.7mg)、11107AN(0.6mg)、11107AQ(6.0mg)を得た。

粗11107B画分(5.96g)を下記分取条件(C3)にて分取高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を行い、11107T、11107U、11107W、11107Z、11107AA、11107AC、11107AH、11107AIを含む粗活性画分C(100mg)を得た。得られた粗活性画分Cの内、35mgをさらに下記分取条件(C4)で分取高速液体クロマトグラフィー(HPLC)に付し、11107Tを含む画分、11107AAおよび11107Uを含む画分、11107W、11107Z、11107ACを含む画分をそれぞれ集め、溶媒を留去した。11107Tを含む画分をさらに下記分取条件(C5)で分取高速液体クロマトグラフィー(HPLC)に付し、11107T溶液を得た後、溶媒を留去することにより11107T(0.8mg)を得た。11107AAおよび11107Uを含む画分をさらに下記分取条件(C5)で分取高速液体クロマトグラフィー(HPLC)に付し、11107AA溶液、11107U溶液を得た後、それぞれの溶媒を留去することにより11107AA(0.2mg)および111

07U (1.0mg)を得た。11107W、11107Z、11107ACを含む画分をさらに下記分取条件(C5)で分取高速液体クロマトグラフィー(HPLC)に付し、11107W溶液、11107Z溶液、11107AC溶液を得た後、それぞれの溶媒を留去することにより11107W (1.3mg)、11107Z (1.1mg)、11107AC (0.4mg)を得た。また、得られた粗活性画分Cの残り全量を下記分取条件(C6)で分取高速液体クロマトグラフィー(HPLC)に付し、11107AHを含む画分、11107AIを含む画分をそれぞれ集め、溶媒を留去した。11107AHを含む画分をさらに下記分取条件(C7)で分取高速液体クロマトグラフィー(HPLC)に付し、11107AH溶液を得た後、溶媒を留去することにより11107AH (0.3mg)を得た。11107AIを含む画分をさらに下記分取条件(C8)で分取高速液体クロマトグラフィー(HPLC)に付し、11107AI溶液を得た後、溶媒を留去することにより11107AI (0.5mg)を得た。

得られた粗活性画分B (1.15g)は、テトラヒドロフラン-50%水性アセトニトリル(1:2; v/v)の混液20mlに溶解し、ODSカラムクロマトグラフィー(ODS-AM 120-S50 ワイエムシー社製、750g)に付した。このカラムをアセトニトリルおよび水(45:55; v/v)の混液(5リットル)で溶出し、1300mlから1800mlまでに溶出した11107O、11107P、11107Q、11107R、11107AF、11107AGを含む粗活性画分B1、2160mlから2400mlまでに溶出した11107S、11107Vを含む粗活性画分B2および2565mlから3300mlまでに溶出した11107AD、11107AE、11107AJ、11107AKを含む粗活性画分B3を集め、各々を減圧下で濃縮乾固し、粗活性画分B1を50mg、粗活性画分B2を236mg、粗活性画分B3を67.5mg得た。

得られた粗活性画分B1を38.6mg用い、下記分取条件(C9)にて分取高速液体クロマトグラフィー(HPLC)に付し、11107AFを含む画分、11107Oを含む画分、11107Pを含む画分、11107Qを含む画分、11107Rを含む画分、11107AGを含む画分をそれぞれ集め、溶媒を留去した。

11107AFを含む画分をさらに下記分取条件（C10）で分取高速液体クロマトグラフィー（HPLC）に付し、11107AF溶液を得た後、溶媒を留去することにより11107AF（0.3mg）を得た。11107Oを含む画分をさらに下記分取条件（C11）で分取高速液体クロマトグラフィー（HPLC）に付し、11107O溶液を得た後、溶媒を留去することにより11107O（0.5mg）を得た。11107Pを含む画分をさらに下記分取条件（C11）で分取高速液体クロマトグラフィー（HPLC）に付し、11107P溶液を得た後、溶媒を留去することにより11107P（1.3mg）を得た。11107Qを含む画分をさらに下記分取条件（C6）で分取高速液体クロマトグラフィー（HPLC）に付し、11107Q溶液を得た後、溶媒を留去することにより11107Q（0.6mg）を得た。11107Rを含む画分をさらに下記分取条件（C6）で分取高速液体クロマトグラフィー（HPLC）に付し、11107R溶液を得た後、溶媒を留去することにより11107R（0.6mg）を得た。11107AGを含む画分をさらに下記分取条件（C12）で分取高速液体クロマトグラフィー（HPLC）に付し、11107AG溶液を得た後、溶媒を留去することにより11107AG（1.0mg）を得た。

得られた粗活性画分B2を200mg用い、下記分取条件（C13）にて分取高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を繰り返し、11107Sを含む画分、11107ABを含む画分および11107V（0.5mg）を得た。11107Sを含む画分については下記分取条件（C14）で分取高速液体クロマトグラフィー（HPLC）に付し、11107S溶液を得た後、溶媒を留去することにより11107S（1.2mg）を得た。同様に11107ABを含む画分（20mg）を用い、下記分取条件（C15）で分取高速液体クロマトグラフィー（HPLC）に付し、11107AB溶液を得た後、溶媒を留去することにより11107AB（1.4mg）を得た。

得られた粗活性画分B3（67.5mg）を下記分取条件（C16）で分取高速液体クロマトグラフィー（HPLC）に付し、11107ADを含む画分、11107AEを含む画分、11107AJと11107AKを含む画分をそれぞれ集め、

溶媒を留去した。11107ADを含む画分をさらに下記分取条件（C17）、（C18）、（C17）の順で分取高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を繰り返すことにより、11107AD（4.1mg）を得た。また、11107AEを含む画分を下記分取条件（C17）で分取高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を2度繰り返すことにより、11107AE（8.2mg）を2つの互変異性体、11107AEa、11107AEbの1：1の混合物として得た。さらに11107AJと11107AKを含む画分を下記分取条件（C17）で分取高速液体クロマトグラフィー（HPLC）に付し、11107AJ、11107AKを含む画分をそれぞれ集め、溶媒を留去した。それぞれの画分について下記分取条件（C18）、（C17）の順で分取高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を繰り返すことにより、11107AJ（0.5mg）、11107AK（0.9mg）を得た。

HPLC分取条件（C1）

カラム：CAPCELL PAK C18 UG120， $\phi 30\text{mm} \times 250\text{mm}$ （資生堂社製）

流速：20ml／分

検出：240nm

溶出液：アセトニトリル／水（4：6，v／v）アイソクラティック

HPLC分取条件（C2）

カラム：CAPCELL PAK C18 UG120， $\phi 30\text{mm} \times 250\text{mm}$ （資生堂社製）

流速：20ml／分

検出：240nm

溶出液：アセトニトリル／水（5：5，v／v）アイソクラティック

HPLC分取条件（C3）

カラム：Inertsil ODS-3， $\phi 50\text{mm} \times 250\text{mm}$ （ジーエルサイエンス社製）

温度：室温

流速：40ml／分

検出：240 nm

溶出液：アセトニトリル／水（45：55，v／v）アイソクラティック

HPLC分取条件（C4）

カラム：CAPCELL PAK C18 SG120， ϕ 20mm×250m
m（資生堂社製）

温度：40℃

流速：5ml／分

検出：200 nm

溶出液：アセトニトリル／水（4：6，v／v）アイソクラティック

HPLC分取条件（C5）

カラム：CAPCELL PAK C18 SG120， ϕ 20mm×250m
m（資生堂社製）

温度：40℃

流速：10ml／分

検出：240 nm

溶出液：メタノール／水（6：4，v／v）アイソクラティック

HPLC分取条件（C6）

カラム：CAPCELL PAK C18 SG120， ϕ 20mm×250m
m（資生堂社製）

温度：40℃

流速：5ml／分

検出：240 nm

溶出液：アセトニトリル／水（4：6，v／v）アイソクラティック

HPLC分取条件（C7）

カラム：CAPCELL PAK C18 SG120， ϕ 20mm×250m
m（資生堂社製）

温度：40℃

流速：5ml／分

検出：200 nm

溶出液：メタノール／水（6：4，v／v）アイソクラティック

HPLC分取条件（C8）

カラム：CAPCELL PAK C18 SG120， ϕ 20 mm×250 mm（資生堂社製）

温度：40℃

流速：5 ml／分

検出：240 nm

溶出液：メタノール／水（6：4，v／v）アイソクラティック

HPLC分取条件（C9）

カラム：YMC J'sphere ODS-M80 JM-343， ϕ 20 mm×250 mm（ワイエムシー社製）

温度：40℃

流速：5 ml／分

検出：200 nm

溶出液：アセトニトリル／水（3：7，v／v）アイソクラティック

HPLC分取条件（C10）

カラム：CAPCELL PAK C18 SG120， ϕ 20 mm×250 mm（資生堂社製）

温度：40℃

流速：5 ml／分

検出：240 nm

溶出液：メタノール／水（5：5，v／v）アイソクラティック

HPLC分取条件（C11）

カラム：YMC J'sphere ODS-M80 JM-343， ϕ 20 mm×250 mm（ワイエムシー社製）

温度：40℃

流速：5 ml／分

検出：240 nm

溶出液：アセトニトリル／水（3：7，v／v）アイソクラティック

HPLC分取条件（C12）

カラム：YMC J'sphere ODS-M80 JM-343，φ20 mm×250 mm（ワイエムシー社製）

温度：40℃

流速：5 ml／分

検出：200 nm

溶出液：メタノール／水（6：4，v／v）アイソクラティック

HPLC分取条件（C13）

カラム：YMC J'sphere ODS-H80 JH-343，φ20 mm×250 mm（ワイエムシー社製）

温度：40℃

流速：20 ml／分

検出：215 nm

溶出液：アセトニトリル／水（32：68，v／v）アイソクラティック

HPLC分取条件（C14）

カラム：YMC J'sphere ODS-H80，JH-323，φ10 mm×250 mm（ワイエムシー社製）

温度：40℃

流速：5 ml／分

検出：215 nm

溶出液：アセトニトリル／水（4：6，v／v）アイソクラティック

HPLC分取条件（C15）

カラム：YMC J'sphere ODS-H80 JH-343，φ20 mm×250 mm（ワイエムシー社製）

温度：40℃

流速：20 ml／分

検出：215 nm

溶出液：アセトニトリル／水（4：6，v／v）アイソクラティック

HPLC分取条件（C16）

カラム：YMC J'sphere ODS-M80 JM-343， ϕ 20 mm
m \times 250 mm（ワイエムシー社製）

温度：室温

流速：10 ml／分

検出：240 nm

溶出液：アセトニトリル／水（35：65－4：6，v／v，0－5.0分，リニアグラジェント），アセトニトリル／水（4：6，v／v，5.0－7.0分，アイソクラティック）

HPLC分取条件（C17）

カラム：YMC J'sphere ODS-M80 JM-343， ϕ 20 mm
m \times 250 mm（ワイエムシー社製）

温度：室温

流速：10 ml／分

検出：240 nm

溶出液：メタノール／水（65：35－7：3，v／v，0－4.0分，リニアグラジェント）

HPLC分取条件（C18）

カラム：CAPCELL PAK C18 SG120， ϕ 20 mm \times 250 mm（資生堂社製）

温度：室温

流速：10 ml／分

検出：240 nm

溶出液：アセトニトリル／水（4：6，v／v）アイソクラティック

下記のHPLC分析条件にて分析を行った場合の11107Bおよび上記化合物の保持時間を示す。

HPLC分析条件 (c 1)

カラム：CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 4.6mm \times 250mm (資生堂社製)

温度：40℃

流速：1ml/分

検出：240nm

溶出液：アセトニトリル/水 (4 : 6, v/v) アイソクラティック

保持時間：

11107B : 16.4分

11107L : 22.2分

11107M : 36.0分

11107N : 18.1分

11107R : 7.6分

11107X : 23.8分

11107Y : 23.6分

11107AL : 32.0分

11107AM : 30.3分

11107AN : 38.7分

11107AP : 60.4分

11107AQ : 64.7分

11107AR : 15.2分

HPLC分析条件 (c 2)

カラム：CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 4.6mm \times 250mm (資生堂社製)

温度：40℃

流速：1ml/分

検出：240nm

溶出液：メタノール/水 (6 : 4, v/v) アイソクラティック

保持時間：

11107T:13.0分

11107U:14.4分

11107W:15.4分

11107Z:15.9分

11107AA:12.4分

11107AC:12.7分

11107AI:18.3分

HPLC分析条件 (c3)

カラム:CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 4.6mm \times 250mm (資生堂社製)

温度:40℃

流速:1ml/分

検出:200nm

溶出液:メタノール/水 (6:4, v/v) アイソクラティック

保持時間：

11107AH:10.3分

HPLC分析条件 (c4)

カラム:CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 4.6mm \times 250mm (資生堂社製)

温度:40℃

流速:1ml/分

検出:240nm

溶出液:メタノール/水 (5:5, v/v) アイソクラティック

保持時間：

11107O:20.2分

11107Q:25.2分

11107AF:17.7分

HPLC分析条件 (c 5)

カラム: YMC J' sphere ODS-M80 JM-307, ϕ 4.6 mm \times 75 mm (ワイエムシー社製)

温度: 40℃

流速: 1.5 ml/分

検出: 240 nm

溶出液: アセトニトリル/水 (3:7, v/v) アイソクラティック

保持時間:

11107P: 5.8分

HPLC分析条件 (c 6)

カラム: YMC Pack Ph A-407, ϕ 4.6 mm \times 75 mm (ワイエムシー社製)

温度: 40℃

流速: 1 ml/分

検出: 200 nm

溶出液: メタノール/水 (5:5, v/v) アイソクラティック

保持時間:

11107AG: 6.5分

HPLC分析条件 (c 7)

カラム: CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 4.6 mm \times 250 mm (資生堂社製)

温度: 40℃

流速: 1 ml/分

検出: 254 nm

溶出液: アセトニトリル/水 (4:6, v/v) アイソクラティック

保持時間：

11107V：9.6分

11107AB：10.8分

HPLC分析条件 (c 8)

カラム：CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 4.6mm×250mm (資生堂社製)

温度：40℃

流速：1.5ml/分

検出：240nm

溶出液：アセトニトリル/水 (4：6, v/v) アイソクラティック

11107S：6.6分

HPLC分析条件 (c 9)

カラム：CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 4.6mm×250mm (資生堂社製)

温度：室温

流速：1ml/分

検出：240nm

溶出液：アセトニトリル/水 (4：6, v/v) アイソクラティック

保持時間：

11107AD：15.6分

11107AE：14.7分 (11107AE a), 15.4分 (11107AE b)

11107AJ：12.9分

11107AK：13.4分

[実施例A18] 11107Lの物理化学的性質

11107Lの物理化学的性質を以下に示した。11107Lは下記に示す構造であることが決定された。

1. 性状：無色粉末

2. 分子量：594, FAB-MS m/z 617 (M+Na)⁺, 593 (M-H)⁻

3. 分子式：C₃₂H₅₀O₁₀

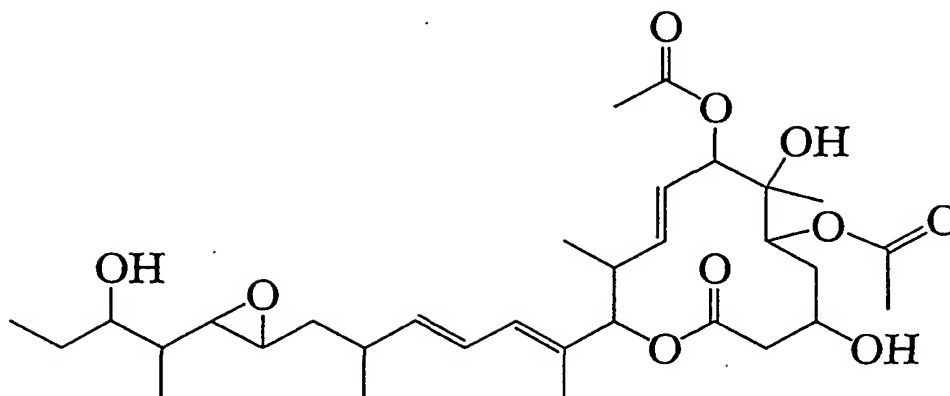
4. 溶解性：ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶

5. 呈色反応：ヨード、硫酸に陽性

6. 赤外線吸収スペクトル：3470, 2970, 1735, 1718, 1456, 1373, 1236, 1175

7. ¹H-NMRスペクトル (CD₃OD, 400MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)):

0.87 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.90 (3H, d, J=7.0 Hz),
0.94 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.08 (3H, d, J=7.0 Hz),
1.18-1.22 (4H, m), 1.42-1.52 (3H, m), 1.65-1.69 (1H, m), 1.70-1.74 (2H, m), 1.77 (3H, d, J=0.7 Hz),
2.06 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.46-2.50 (1H, m), 2.52 (1H, dd, J=4.4, 15.0 Hz), 2.55-2.62 (1H, m),
2.65 (1H, dd, J=2.2, 8.4 Hz), 2.72 (1H, dt, J=2.2, 5.9 Hz), 2.77 (1H, dd, J=3.3, 15.0 Hz),
3.51 (1H, dt, J=8.4, 4.4 Hz), 3.73-3.75 (1H, m), 4.98 (1H, dd, J=3.1, 10.7 Hz), 5.08 (1H, d, J=9.9 Hz),
5.11 (1H, d, J=11.0 Hz), 5.60 (1H, dd, J=9.9, 15.0 Hz), 5.66 (1H, dd, J=8.4, 15.0 Hz),
5.74 (1H, dd, J=9.9, 15.0 Hz), 6.09 (1H, d, J=11.0 Hz), 6.33 (1H, dd, J=11.0, 15.0 Hz)



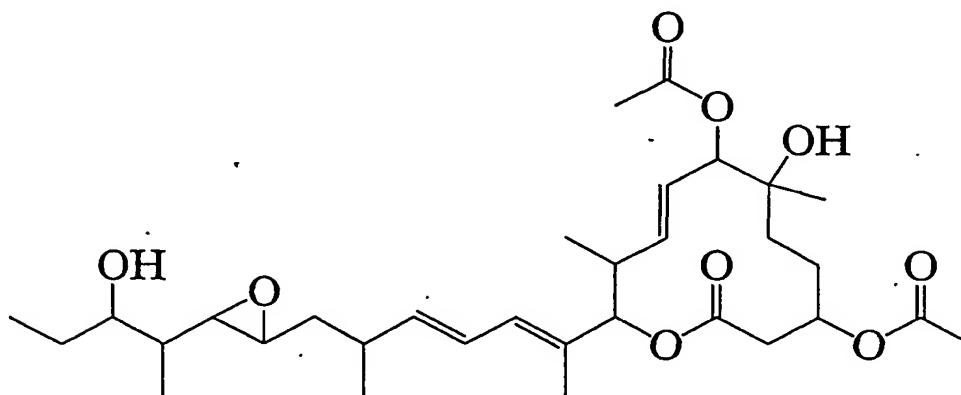
11107L

〔実施例A19〕 11107Mの物理化学的性質

11107Mの物理化学的性質を以下に示した。11107Mは下記に示す構造であることが決定された。

1. 性状：無色粉末
2. 分子量：578, FAB-MS m/z 577 ($M-H$)⁻
3. 分子式： $C_{32}H_{50}O_9$
4. 溶解性：ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶
5. 呈色反応：ヨード、硫酸に陽性
6. 赤外線吸収スペクトル：3498, 2970, 1731, 1719, 1456, 1374, 1254, 1174
7. 1H -NMRスペクトル (CD_3OD , 400MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)) :
 0.89 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 0.90 (3H, d, $J=7.0$ Hz),
 0.93 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.08 (3H, d, $J=7.0$ Hz),
 1.17-1.20 (4H, m), 1.42-1.55 (5H, m), 1.60-1.66 (3H, m),
 1.74 (3H, d, $J=1.1$ Hz), 2.04 (3H, s),
 2.06 (3H, s), 2.44-2.52 (1H, m), 2.54-2.58 (1

H, m), 2.60 (1H, dd, $J=3.7, 14.8$ Hz), 2.62 (1H, dd, $J=5.9, 14.8$ Hz), 2.64 (1H, dd, $J=2.2, 8.1$ Hz), 2.72 (1H, dt, $J=2.2, 5.9$ Hz), 3.51 (1H, dt, $J=8.4, 4.8$ Hz), 4.82–4.84 (1H, m), 4.98 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 5.02 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 5.57 (1H, dd, $J=9.9, 15.0$ Hz), 5.66 (1H, dd, $J=9.4, 15.0$ Hz), 5.71 (1H, dd, $J=9.6, 15.0$ Hz), 6.09 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 6.32 (1H, dd, $J=11.0, 15.0$ Hz)



11107M

[実施例A20] 11107Nの物理化学的性質

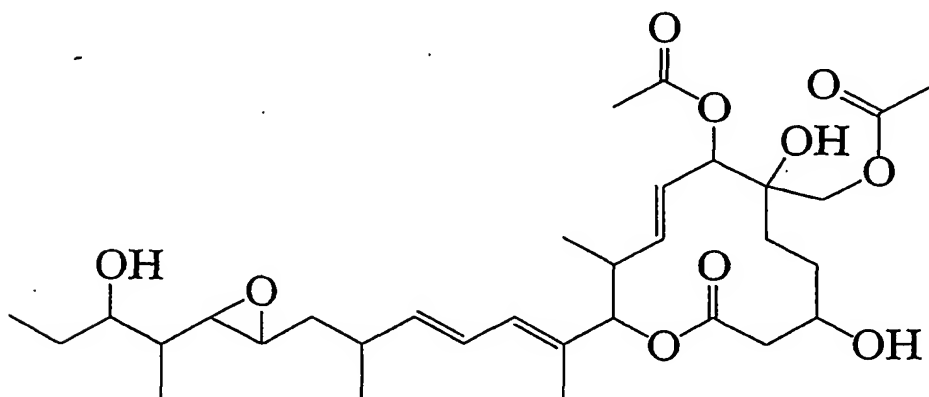
11107Nの物理化学的性質を以下に示した。11107Nは下記に示す構造であることが決定された。

1. 性状：無色粉末
2. 分子量：594, FAB-MS m/z 595 ($M+H$)⁺, 617 ($M+Na$)⁺
3. 分子式： $C_{32}H_{50}O_{10}$
4. 溶解性：ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶
5. 呈色反応：ヨード、硫酸に陽性
6. 赤外線吸収スペクトル：3480, 2964, 1740, 1719, 1456,

1 3 7 1, 1 2 4 4, 1 1 7 4

7. ^1H -NMR スペクトル (CD_3OD , 400 MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)):

0.88 (3H, d, $J=6.2$ Hz), 0.90 (3H, d, $J=6.6$ Hz),
 0.94 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.08 (3H, d, $J=7.0$ Hz),
 1.17–1.22 (1H, m), 1.42–1.52 (5H, m), 1.55–1.65 (3H, m),
 1.75 (3H, d, $J=0.7$ Hz), 2.04 (3H, s),
 2.05 (3H, s), 2.45–2.50 (1H, m), 2.51 (1H, d, $J=4.4$ Hz),
 2.53 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 2.54–2.62 (1H, m),
 2.65 (1H, dd, $J=2.6, 8.4$ Hz), 2.72 (1H, dt, $J=2.6, 6.2$ Hz),
 3.51 (1H, dt, $J=8.8, 4.8$ Hz),
 3.75–3.81 (1H, m), 4.00 (1H, d, $J=11.4$ Hz),
 4.14 (1H, d, $J=11.4$ Hz), 5.05 (1H, d, $J=10.6$ Hz),
 5.21 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 5.63 (1H, dd, $J=9.5, 15.0$ Hz),
 5.65 (1H, dd, $J=9.5, 15.0$ Hz), 5.72 (1H, dd, $J=9.5, 15.0$ Hz),
 6.09 (1H, d, $J=11.0$ Hz),
 6.32 (1H, dd, $J=11.0, 15.0$ Hz)



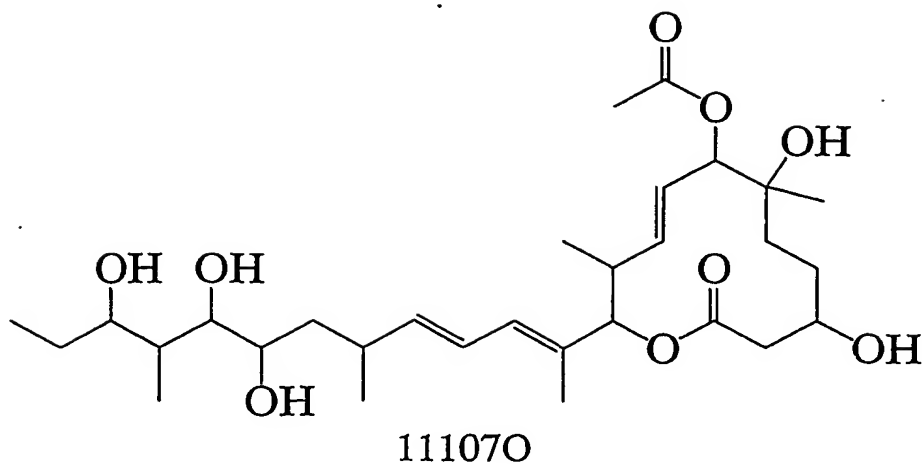
11107N

[実施例例 A 2 1] 1 1 1 0 7 O の物理化学的性質

1 1 1 0 7 O の物理化学的性質を以下に示した。1 1 1 0 7 O は下記に示す構造で

あることが決定された。

1. 性状：無色粉末
2. 分子量：554, FAB-MS m/z 555 ($M+H$)⁺, 577 ($M+Na$)⁺
3. 分子式： $C_{30}H_{50}O_9$
4. 溶解性：ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶
5. 呈色反応：ヨード、硫酸に陽性
6. 赤外部吸収スペクトル (KBr) cm^{-1} : 3419, 2966, 1733, 1716, 1457, 1374, 1258, 1176
7. 1H -NMRスペクトル (CD_3OD , 500MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)):
0.88 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 0.90 (3H, d, $J=7.3$ Hz),
0.93 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.06 (3H, d, $J=6.8$ Hz),
1.19 (3H, s), 1.34-1.44 (3H, m), 1.51 (2H, m),
1.54-1.71 (3H, m), 1.75 (3H, s), 1.90 (1H, m),
2.06 (3H, s), 2.53 (2H, m), 2.56 (2H, m), 3.43-
3.50 (2H, m), 3.57 (1H, m), 3.78 (1H, m), 5.05 (2H, d, $J=10.3$ Hz),
5.57 (1H, dd, $J=10.3, 15.1$ Hz), 5.61 (1H, dd, $J=8.3, 15.1$ Hz),
5.70 (1H, dd, $J=9.8, 15.1$ Hz), 6.10 (1H, d, $J=10.7$ Hz), 6.33 (1H, dd, $J=10.7, 15.1$ Hz)

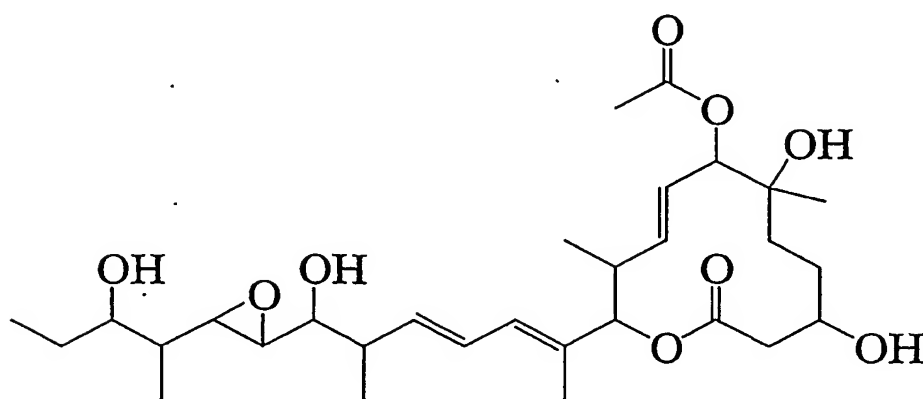


[実施例A 2 2] 1 1 1 0 7 Pの物理化学的性質

1 1 1 0 7 Pの物理化学的性質を以下に示した。1 1 1 0 7 Pは下記に示す構造であることが決定された。

1. 性状：無色粉末
2. 分子量：552, FAB-MS m/z 553 ($M+H$)⁺, 575 ($M+Na$)⁺
3. 分子式： $C_{30}H_{48}O_9$
4. 溶解性：ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶
5. 呈色反応：ヨード、硫酸に陽性
6. 赤外部吸収スペクトル (KBr) cm^{-1} : 3290, 2969, 1734, 1716, 1457, 1374, 1247, 1177
7. 1H -NMRスペクトル (CD_3OD , 500MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)):
 - 0.88 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 0.90 (3H, d, $J=7.3$ Hz),
 - 0.94 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.13 (3H, d, $J=6.8$ Hz),
 - 1.19 (3H, s), 1.22 (1H, m), 1.28-1.67 (6H, m),
 - 1.75 (3H, d, $J=1.0$ Hz), 2.06 (3H, s), 2.44 (1H, m),
 - 2.53-2.57 (3H, m), 2.74 (1H, dd, $J=2.4, 6.$

8 Hz), 2.83 (1H, dd, $J=2.0, 8.3$ Hz), 3.09 (1H, dd, $J=6.8, 7.3$ Hz), 3.52 (1H, m), 3.78 (1H, m), 5.04 (1H, d, $J=10.7$ Hz), 5.05 (1H, d, $J=9.8$ Hz), 5.56 (1H, dd, $J=9.8, 15.1$ Hz), 5.701 (1H, dd, $J=9.8, 15.1$ Hz), 5.703 (1H, dd, $J=7.3, 15.1$ Hz), 6.10 (1H, d, $J=10.7$ Hz), 6.37 (1H, dd, $J=10.7, 15.1$ Hz)



11107P

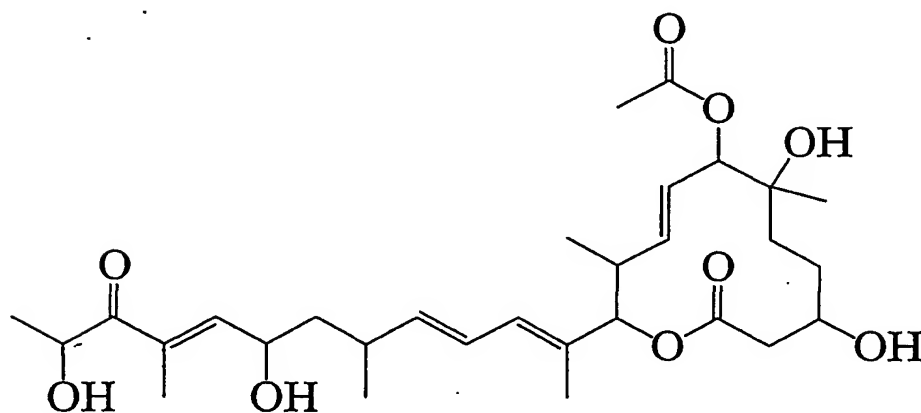
〔実施例A23〕 11107Qの物理化学的性質

11107Qの物理化学的性質を以下に示した。11107Qは下記に示す構造であることが決定された。

1. 性状：無色粉末
2. 分子量：550, FAB-MS m/z 551 ($M+H$)⁺, 573 ($M+Na$)⁺
3. 分子式：C₃₀H₄₆O₉
4. 溶解性：ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶
5. 呈色反応：ヨード、硫酸に陽性
6. 赤外部吸収スペクトル (KBr) cm^{-1} : 3384, 2970, 1732, 1716, 1670, 1456, 1374, 1258, 1174

7. ^1H -NMRスペクトル (CD_3OD , 500MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)):

0.88 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.07 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$),
 1.19 (3H, s), 1.31 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.34-1.46 (3H, m), 1.53-1.71 (3H, m), 1.75 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.50-2.57 (4H, m), 3.79 (1H, m), 4.48 (1H, m), 4.94 (1H, q, $J=6.8\text{Hz}$),
 5.045 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 5.047 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=9.3, 15.1\text{Hz}$), 5.63 (1H, dd, $J=8.8, 15.1\text{Hz}$), 5.70 (1H, dd, $J=9.8, 15.1\text{Hz}$), 6.10 (1H, d, $J=10.7\text{Hz}$), 6.35 (1H, dd, $J=10.7, 15.1\text{Hz}$), 6.54 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$)



11107Q

[実施例A24] 11107Rの物理化学的性質

11107Rの物理化学的性質を以下に示した。11107Rは下記に示す構造であることが決定された。

1. 性状: 無色粉末

2. 分子量: 494, FAB-MS m/z 495 ($M+H$)⁺, 517 ($M+Na$)⁺

3. 分子式: $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_8$

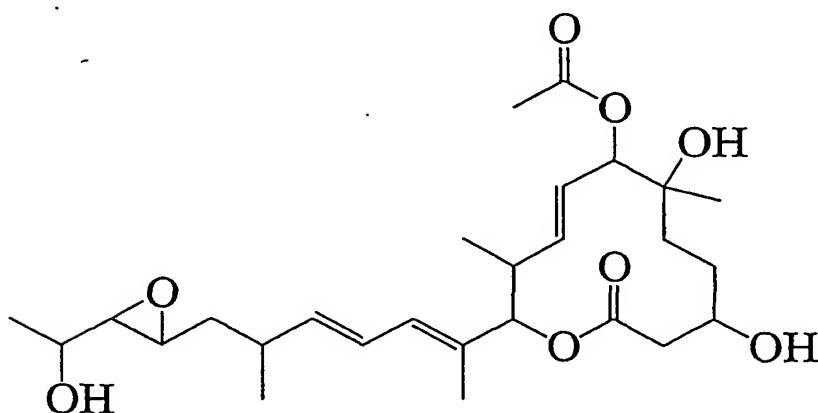
4. 溶解性：ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶

5. 呈色反応：ヨード、硫酸に陽性

6. 赤外部吸収スペクトル (KBr) cm^{-1} : 3385, 2968, 1734, 1716, 1457, 1373, 1245, 1174

7. ^1H -NMRスペクトル (CD_3OD , 500MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)):

0.88 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$),
 1.17 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.19 (3H, s), 1.34–1.52 (3H, m), 1.52–1.68 (3H, m), 1.74 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.47–2.53 (4H, m), 2.64 (1H, dd, $J=2.4, 6.4\text{Hz}$), 2.83 (1H, dt, $J=2.5, 6.1\text{Hz}$), 3.45 (1H, dq, $J=6.4, 6.8\text{Hz}$), 3.78 (1H, m), 5.05 (2H, d, $J=9.8\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=9.8, 15.1\text{Hz}$), 5.66 (1H, dd, $J=8.8, 15.1\text{Hz}$), 5.70 (1H, dd, $J=9.8, 15.1\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=10.8, 15.1\text{Hz}$)



11107R

【実施例A25】 11107Sの物理化学的性質

11107Sの物理化学的性質を以下に示した。11107Sは下記に示す構造で

あることが決定された。

1. 性状：無色粉末

2. 分子量：492, ESI-MS m/z 515 ($M+Na$)⁺, 493 ($M+H$)⁺

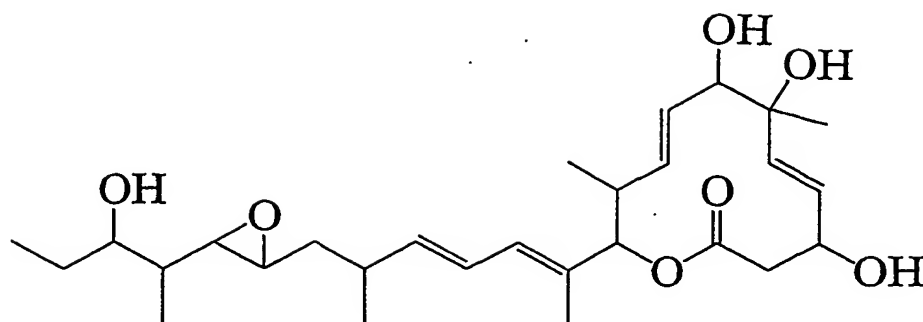
3. 分子式： $C_{28}H_{44}O_7$

4. 溶解性：ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶

5. 呈色反応：ヨード、硫酸に陽性

6. 1H -NMRスペクトル (CD_3OD , 600MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)):

0.88 (3H, d, $J=6.9$ Hz), 0.94 (3H, d, $J=7.1$ Hz),
0.98 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.12 (3H, d, $J=6.7$ Hz),
1.25 (1H, m), 1.38 (3H, s), 1.45-1.60 (3H, m),
1.67 (1H, dt, $J=13.7, 5.8$ Hz), 1.77 (3H, s), 2.
40-2.55 (2H, m), 2.57 (1H, dd, $J=2.7, 13.4$ Hz),
2.67 (1H, dd, $J=6.1, 13.4$ Hz), 2.70 (1H, dd, J
 $=2.2, 8.2$ Hz), 2.76 (1H, dt, $J=2.2, 5.8$ Hz), 3.
55 (1H, dt, $J=8.8, 4.4$ Hz), 3.71 (1H, d, $J=9.4$
Hz); 4.54 (1H, m), 5.01 (1H, d, $J=10.5$ Hz), 5.1
8 (1H, dd, $J=9.3, 15.2$ Hz), 5.59 (1H, dd, $J=9.$
4, 15.2Hz), 5.61 (1H, dd, $J=1.8, 15.4$ Hz), 5.6
8 (1H, dd, $J=8.3, 15.0$ Hz), 5.74 (1H, dd, $J=3.$
2, 15.4Hz), 6.07 (1H, d, $J=10.7$ Hz), 6.35 (1H,
dd, $J=10.7, 15.0$ Hz).



11107S

[実施例A 2.6] 11107Tの物理化学的性質

11107Tの物理化学的性質を以下に示した。11107Tは下記に示す構造であることが決定された。

1. 性状：無色粉末
2. 分子量：522, FAB-MS m/z 545 ($M+Na$)⁺
3. 分子式： $C_{29}H_{46}O_8$
4. 溶解性：ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶

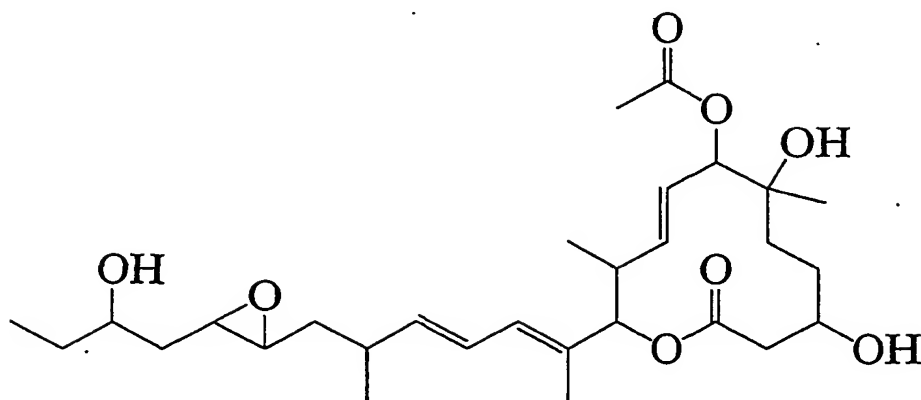
5. 呈色反応：ヨード、硫酸に陽性

6. 赤外部吸収スペクトル (KBr) cm^{-1} : 3421, 2965, 1734, 1718, 1457, 1370, 1244, 1175

7. 1H -NMRスペクトル (CD_3OD , 500MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)):

0.89 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 0.93 (3H, t, $J=7.3$ Hz),
 1.09 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 1.19 (3H, s), 1.28-1.42 (2H, m), 1.42-1.68 (8H, m), 1.75 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.48-2.57 (4H, m), 2.74 (1H, ddd, $J=2.4, 4.9, 5.9$ Hz), 2.85 (1H, ddd, $J=2.4, 4.4, 7.3$ Hz), 3.64 (1H, m), 3.78 (1H, m), 5.047 (1H, d, $J=9.8$ Hz), 5.052 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 5.57 (1H, ddd, $J=9.8, 15.1$ Hz), 5.69 (1H, dd, $J=8.3, 1$

5. 1Hz), 5. 70 (1H, dd, $J=9. 8, 15. 1$ Hz), 6. 10 (1H, d, $J=10. 7$ Hz), 6. 32 (1H, dd, $J=10. 7, 15. 1$ Hz)



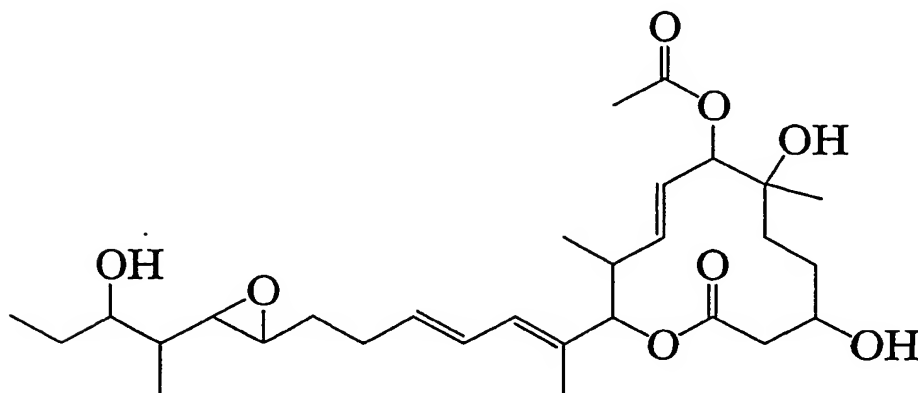
11107T

[実施例A 2 7] 1 1 1 0 7 Uの物理化学的性質

1 1 1 0 7 Uの物理化学的性質を以下に示した。1 1 1 0 7 Uは下記に示す構造であることが決定された。

1. 性状：無色粉末
2. 分子量：522, FAB-MS m/z 545 ($M+Na$)⁺
3. 分子式： $C_{29}H_{46}O_8$
4. 溶解性：ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶
5. 呈色反応：ヨード、硫酸に陽性
6. 赤外部吸収スペクトル (KBr) cm^{-1} : 3461, 2967, 1732, 1715, 1455, 1372, 1247, 1174
7. 1H -NMRスペクトル (CD_3OD , 500MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)):
 0. 88 (3H, d, $J=6. 8$ Hz), 0. 93 (3H, d, $J=6. 8$ Hz),
 0. 95 (3H, t, $J=7. 8$ Hz), 1. 19 (3H, s), 1. 26 (1H, m),
 1. 34-1. 42 (2H, m), 1. 42-1. 56 (2H, m), 1. 5

6-1. 72 (4H, m), 1. 74 (3H, s), 2. 06 (3H, s), 2. 29 (2H, m), 2. 52-2. 56 (3H, m), 2. 70 (1H, dd, J=2. 4, 8. 3 Hz), 2. 76 (1H, dt, J=2. 4, 5. 9 Hz), 3. 53 (1H, m), 3. 78 (1H, m), 5. 05 (2H, d, J=10. 3 Hz), 5. 56 (1H, dd, J=9. 8, 15. 1 Hz), 5. 70 (1H, dd, J=9. 8, 15. 1 Hz), 5. 79 (1H, dt, J=15. 1, 7. 1 Hz), 6. 09 (1H, d, J=10. 7 Hz), 6. 34 (1H, dd, J=10. 7, 15. 1 Hz)



11107U

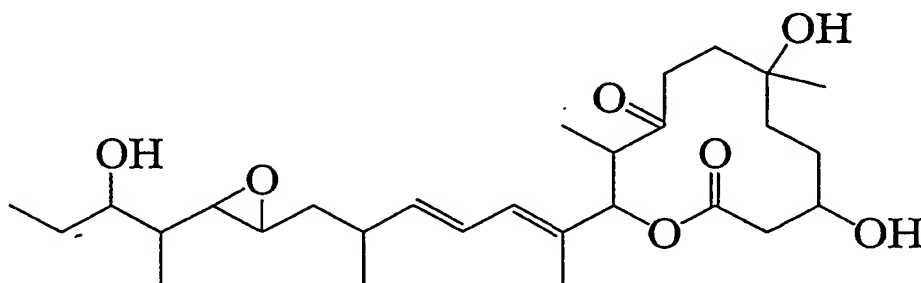
〔実施例A28〕 11107Vの物理化学的性質

11107Vの物理化学的性質を以下に示した。11107Vは下記に示す構造であることが決定された。

1. 性状：無色粉末
2. 分子量：494, ESI-MS m/z 517 ($M+Na$)⁺, 495 ($M+H$)⁺
3. 分子式：C₂₈H₄₆O₇
4. 溶解性：ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶
5. 呈色反応：ヨード、硫酸に陽性
6. ¹H-NMRスペクトル (CD₃OD, 600 MHz): δ ppm (積分, 多

重度, 結合定数 J (Hz)):

0.93 (3H, d, $J=6.9$ Hz), 0.94 (3H, d, $J=7.1$ Hz),
 0.98 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.13 (3H, d, $J=6.9$ Hz),
 1.09 (1H, m), 1.23 (1H, m), 1.26 (3H, s), 1.30 (1H, m),
 1.44–1.70 (6H, m), 1.68 (1H, dt, $J=13.7, 5.7$ Hz),
 1.79 (3H, s), 2.27 (1H, m), 2.45 (1H, dd, $J=5.3, 13.6$ Hz),
 2.50–2.56 (2H, m), 2.59 (1H, dd, $J=3.2, 13.6$ Hz),
 2.70 (1H, dd, $J=2.1, 8.2$ Hz), 2.76 (1H, dt, $J=2.1, 5.7$ Hz), 3.02 (1H, m),
 3.25 (1H, dq, $J=10.9, 7.0$ Hz), 3.55 (1H, dt, $J=8.7, 4.5$ Hz),
 3.82–3.88 (1H, m), 5.31 (1H, d, $J=10.9$ Hz), 5.74 (1H, dd, $J=8.4, 15.1$ Hz),
 6.18 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 6.36 (1H, dd, $J=10.8, 15.1$ Hz)



11107V

[実施例A29] 11107Wの物理化学的性質

11107Wの物理化学的性質を以下に示した。11107Wは下記に示す構造であることが決定された。

1. 性状: 無色粉末
2. 分子量: 522, FAB-MS m/z 523 ($M+H$)⁺, 545 ($M+Na$)⁺
3. 分子式: $C_{29}H_{46}O_8$

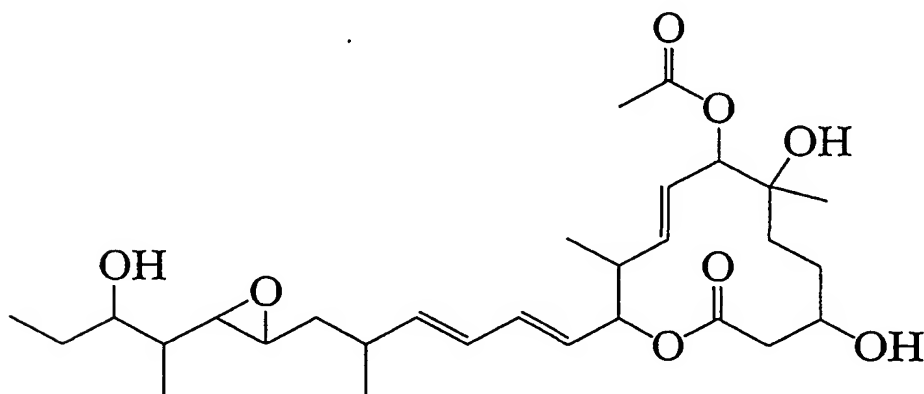
4. 溶解性：ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶

5. 呈色反応：ヨード、硫酸に陽性

6. 赤外部吸収スペクトル (KBr) cm^{-1} : 3463, 2967, 1734, 1715, 1456, 1373, 1245, 1174

7. ^1H -NMRスペクトル (CD_3OD , 500MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)):

0.91 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$),
 1.00 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$),
 1.19 (3H, s), 1.20 (1H, m), 1.32-1.42 (2H, m),
 1.42-1.54 (3H, m), 1.54-1.67 (3H, m), 2.06 (3H, s),
 2.37-2.53 (4H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.4, 8.3\text{Hz}$),
 2.72 (1H, dt, $J=2.4, 5.9\text{Hz}$), 3.52 (1H, m),
 3.79 (1H, m), 5.04 (1H, d, $J=9.8\text{Hz}$), 5.09 (1H, dd, $J=8.3, 10.7\text{Hz}$),
 5.52 (1H, dd, $J=8.3, 15.1\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=10.3, 15.1\text{Hz}$),
 5.67 (1H, dd, $J=9.8, 15.1\text{Hz}$), 5.69 (1H, dd, $J=8.3, 15.1\text{Hz}$),
 6.10 (1H, dd, $J=10.3, 15.1\text{Hz}$), 6.29 (1H, dd, $J=10.3, 15.1\text{Hz}$)



11107W

[実施例A30] 11107Xの物理化学的性質

11107Xの物理化学的性質を以下に示した。11107Xは下記に示す構造であることが決定された。

1. 性状：無色粉末

2. 分子量：550, FAB-MS m/z 573 ($M+Na$)⁺, 549 ($M-H$)⁻

3. 分子式： $C_{31}H_{50}O_8$

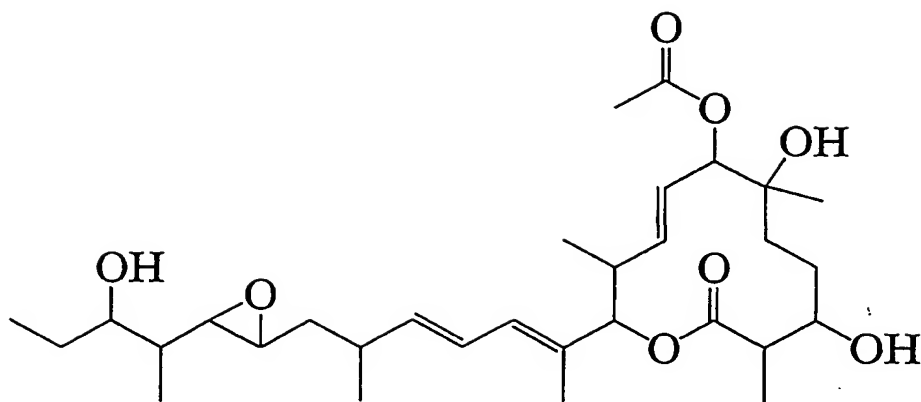
4. 溶解性：ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶

5. 呈色反応：ヨード、硫酸に陽性

6. 赤外線吸収スペクトル：3479, 2967, 1733, 1716, 1457, 1374, 1243, 1178

7. 1H -NMRスペクトル (CD_3OD , 400MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)):

0.87 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 0.90 (3H, d, $J=7.0$ Hz),
0.94 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.08 (3H, d, $J=6.6$ Hz),
1.18–1.22 (7H, m), 1.33–1.35 (2H, m), 1.43–1.52 (3H, m),
1.59–1.63 (1H, m), 1.59–1.70 (2H, m), 1.73 (3H, d, $J=0.7$ Hz),
2.06 (3H, s), 2.45–2.50 (1H, m), 2.53–2.60 (1H, m),
2.60–2.64 (1H, m), 2.65 (1H, dd, $J=2.2, 8.1$ Hz),
2.72 (1H, dt, $J=2.2, 5.9$ Hz), 3.48–3.53 (2H, m),
5.00 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 5.02 (1H, d, $J=9.9$ Hz),
5.55 (1H, dd, $J=9.9, 15.0$ Hz), 5.66 (1H, dd, $J=9.4, 15.0$ Hz),
5.70 (1H, dd, $J=9.9, 15.0$ Hz), 6.09 (1H, d, $J=11.0$ Hz),
6.32 (1H, dd, $J=11.0, 15.0$ Hz)



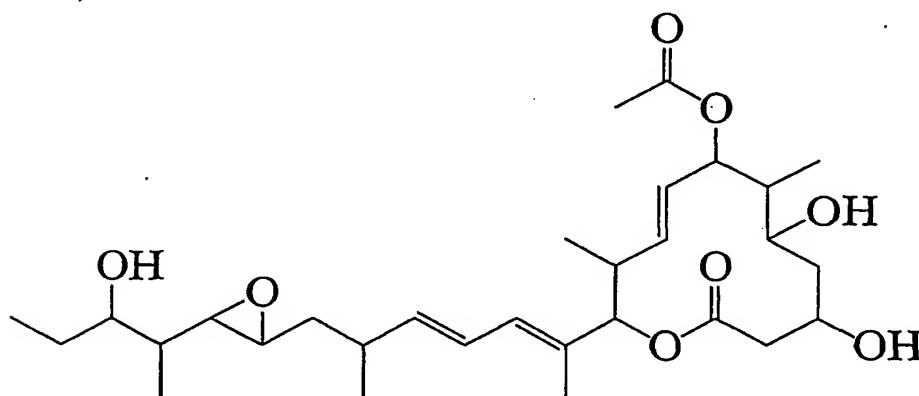
11107X

[実施例A31] 11107Yの物理化学的性質

11107Yの物理化学的性質を以下に示した。11107Yは下記に示す構造であることが決定された。

1. 性状：無色粉末
2. 分子量：536, FAB-MS m/z 559 ($M+Na$)⁺, 535 ($M-H$)⁻
3. 分子式： $C_{30}H_{48}O_8$
4. 溶解性：ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶
5. 呈色反応：ヨード、硫酸に陽性
6. 赤外線吸収スペクトル：3442, 2965, 1733, 1716, 1457, 1373, 1241, 1167
7. 1H -NMRスペクトル (CD_3OD , 400MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)) :
 0.86 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 0.90 (3H, d, $J=7.3$ Hz),
 0.93 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 0.95 (3H, d, $J=6.6$ Hz),
 1.08 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.17-1.20 (1H, m), 1.43-1.52 (5H, m),
 1.60-1.64 (1H, m), 1.75 (3H, d, $J=1.1$ Hz), 2.00 (3H, s), 2.01-2.04 (1H, m), 2.

4.7-2.52 (1H, m), 2.53-2.55 (1H, m), 2.56 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 2.61 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 2.65 (1H, dd, $J=2.2, 8.1$ Hz), 2.72 (1H, dt, $J=2.2, 5.9$ Hz), 3.51 (1H, dt, $J=8.1, 4.8$ Hz), 3.76 (1H, dt, $J=3.6, 12.5$ Hz), 4.09-4.12 (1H, m), 4.88 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 5.05 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 5.42 (1H, dd, $J=9.2, 15.0$ Hz), 5.50 (1H, dd, $J=9.5, 15.0$ Hz), 5.66 (1H, dd, $J=8.4, 15.0$ Hz), 6.08 (1H, d, $J=10.3$ Hz), 6.32 (1H, dd, $J=10.3, 15.0$ Hz)



11107Y

〔実施例A32〕 11107Zの物理化学的性質

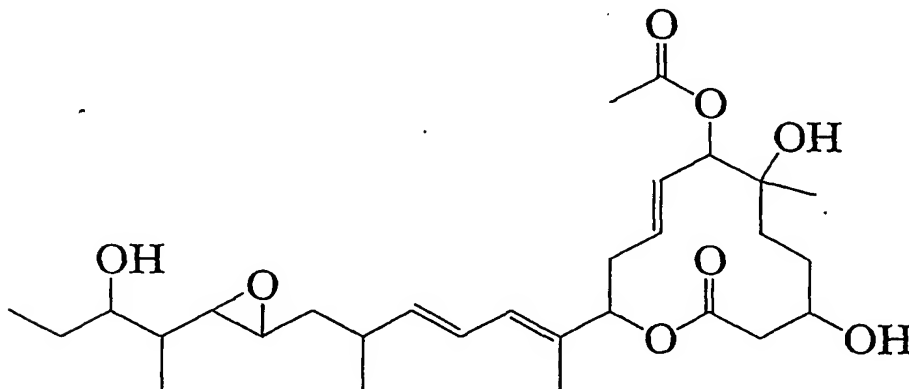
11107Zの物理化学的性質を以下に示した。11107Zは下記に示す構造であることが決定された。

1. 性状：無色粉末
2. 分子量：522, FAB-MS m/z 523 ($M+H$)⁺, 545 ($M+Na$)⁺
3. 分子式：C₂₉H₄₆O₈
4. 溶解性：ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶
5. 呈色反応：ヨード、硫酸に陽性

6. 赤外部吸収スペクトル (KBr) cm^{-1} : 3423, 2965, 1733, 1716, 1457, 1373, 1242, 1174

7. ^1H -NMRスペクトル (CD_3OD , 500MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)):

0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$),
1.08 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.20 (3H, s), 1.21 (1H, m),
1.36-1.42 (2H, m), 1.42-1.54 (3H, m), 1.54-1.66 (3H, m),
1.79 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.40 (2H, m), 2.46 (1H, m),
2.57 (2H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.4, 8.3\text{Hz}$), 2.73 (1H, dt, $J=2.4, 5.9\text{Hz}$),
3.52 (1H, m), 3.79 (1H, m), 5.05 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$),
5.47 (1H, dd, $J=3.4, 11.2\text{Hz}$), 5.63 (1H, dd, $J=8.8, 15.1\text{Hz}$),
5.69 (1H, dd, $J=9.3, 15.1\text{Hz}$), 5.74 (1H, ddd, $J=3.4, 9.8, 15.1\text{Hz}$),
6.07 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.31 (1H, dd, $J=10.8, 15.1\text{Hz}$)

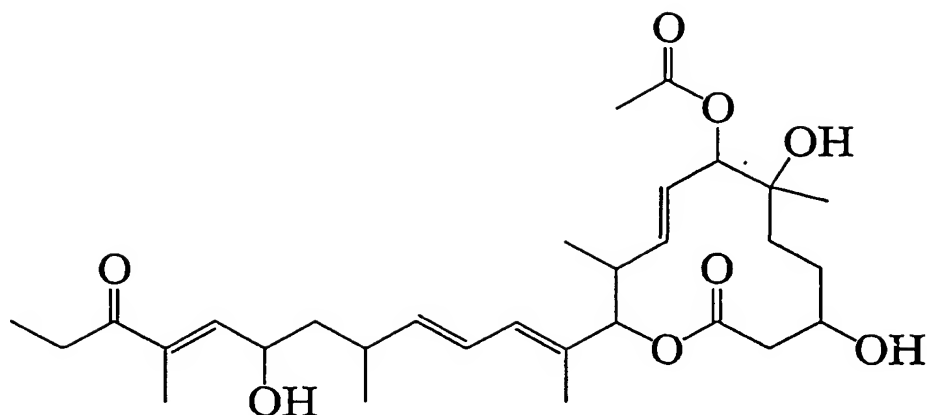


11107Z

〔実施例A33〕 11107AAの物理化学的性質

11107AAの物理化学的性質を以下に示した。11107AAは下記に示す構造であることが決定された。

1. 性状：無色粉末
2. 分子量：534, FAB-MS m/z 535 ($M+H$)⁺, 557 ($M+Na$)⁺
3. 分子式： $C_{30}H_{46}O_8$
4. 溶解性：ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶
5. 呈色反応：ヨード、硫酸に陽性
6. 赤外部吸収スペクトル (KBr) cm^{-1} : 3414, 2971, 1733, 1716, 1457, 1374, 1257, 1175
7. 1H -NMRスペクトル (CD_3OD , 500MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)):
0.87 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 1.059 (3H, t, $J=7.3$ Hz),
1.060 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 1.19 (3H, s), 1.32-1.44 (3H, m), 1.52-1.68 (3H, m), 1.72 (3H, d, $J=1.5$ Hz), 1.75 (3H, d, $J=1.0$ Hz), 2.06 (3H, s), 2.49-2.57 (4H, m), 2.72 (2H, m), 3.78 (1H, m), 4.47 (1H, m), 5.046 (1H, d, $J=10.7$ Hz), 5.047 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 5.57 (1H, dd, $J=9.9, 15.1$ Hz), 5.63 (1H, dd, $J=8.8, 15.1$ Hz), 5.70 (1H, dd, $J=9.3, 15.1$ Hz), 6.10 (1H, d, $J=11.2$ Hz), 6.33 (1H, dd, $J=11.2, 15.1$ Hz), 6.56 (1H, dd, $J=1.0, 8.3$ Hz)



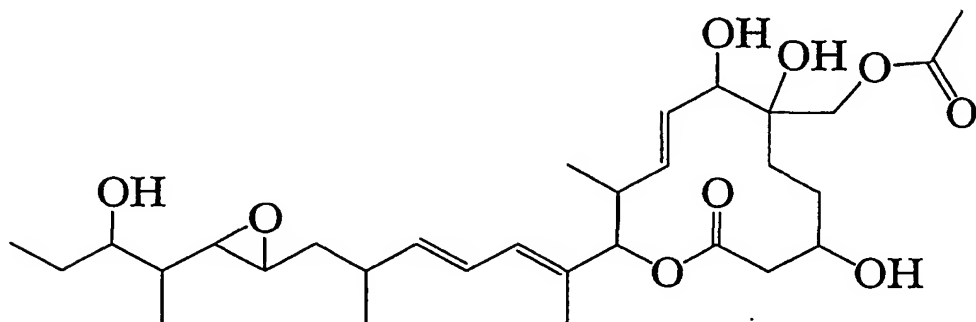
11107AA

[実施例A 34] 11107ABの物理化学的性質

11107ABの物理化学的性質を以下に示した。11107ABは下記に示す構造であることが決定された。

1. 性状：無色粉末
 2. 分子量：552, FAB-MS m/z 551 (M-H)⁻
 3. 分子式：C₃₀H₄₈O₉
 4. 溶解性：ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶
 5. 呈色反応：ヨード、硫酸に陽性
 6. 赤外部吸収スペクトル (KBr) cm⁻¹: 3460, 2964, 1732, 1716, 1456, 1374, 1174
 7. ¹H-NMRスペクトル (CD₃OD, 500MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)):
- 0.91 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.92 (3H, d, J=6.8 Hz),
 0.94 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.08 (3H, d, J=6.4 Hz),
 1.21 (1H, m), 1.30-1.70 (8H, m), 1.75 (3H, d, J=1.0 Hz),
 2.08 (3H, s), 2.45-2.65 (4H, m), 2.66 (1H, dd, J=2.0, 8.3 Hz),
 2.72 (1H, dt, J=2.4, 5.9 Hz), 3.51 (1H, m), 3.75 (1H, m), 3.86 (1H, d,

$J=9.8\text{ Hz}$), 4.07 (1H, d, $J=11.7\text{ Hz}$), 4.34 (1H, d, $J=11.7\text{ Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=10.7\text{ Hz}$), 5.44 (1H, dd, $J=9.7, 15.1\text{ Hz}$), 5.66 (1H, dd, $J=8.3, 15.1\text{ Hz}$), 5.74 (1H, dd, $J=9.8, 15.4\text{ Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=10.7\text{ Hz}$), 6.33 (1H, dd, $J=10.7, 15.1\text{ Hz}$).



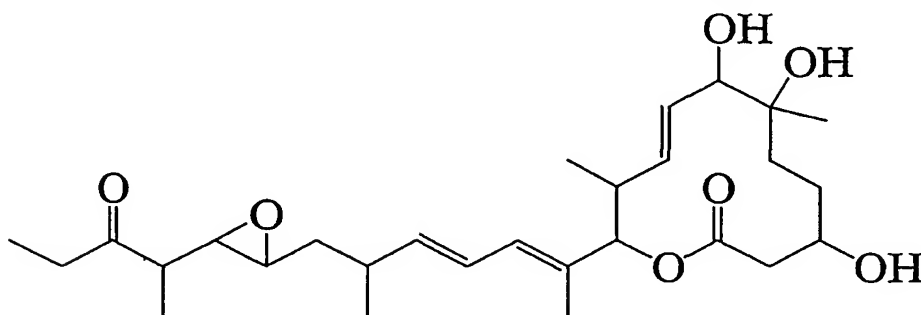
11107AB

[実施例A35] 11107ACの物理化学的性質

11107ACの物理化学的性質を以下に示した。11107ACは下記に示す構造であることが決定された。

1. 性状：無色粉末
2. 分子量：492, FAB-MS m/z 493 ($M+H$)⁺, 515 ($M+Na$)⁺
3. 分子式： $C_{28}H_{44}O_7$
4. 溶解性：ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶
5. 呈色反応：ヨード、硫酸に陽性
6. $^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CD_3OD , 500MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)):
 0.91 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.01 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$),
 1.07 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.09 (3H, d, $J=7.3\text{ Hz}$),
 1.27 (3H, s), $1.32-1.38$ (2H, m), 1.44 (1H, m),

1. 52-1. 62 (2H, m), 1. 67 (1H, m), 1. 75 (3H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 2. 32 (1H, dq, $J=8.3, 6.8\text{ Hz}$), 2. 48 (1H, m), 2. 51 (2H, m), 2. 54-2. 61 (3H, m), 2. 73-2. 78 (2H, m), 3. 70 (1H, d, $J=9.8\text{ Hz}$), 3. 76 (1H, m), 5. 03 (1H, d, $J=10.7\text{ Hz}$), 5. 38 (1H, dd, $J=9.8, 15.1\text{ Hz}$), 5. 66 (1H, dd, $J=8.8, 15.1\text{ Hz}$), 5. 72 (1H, dd, $J=9.8, 15.1\text{ Hz}$), 6. 09 (1H, d, $J=11.2\text{ Hz}$), 6. 33 (1H, dd, $J=10.7, 15.1\text{ Hz}$)



11107AC

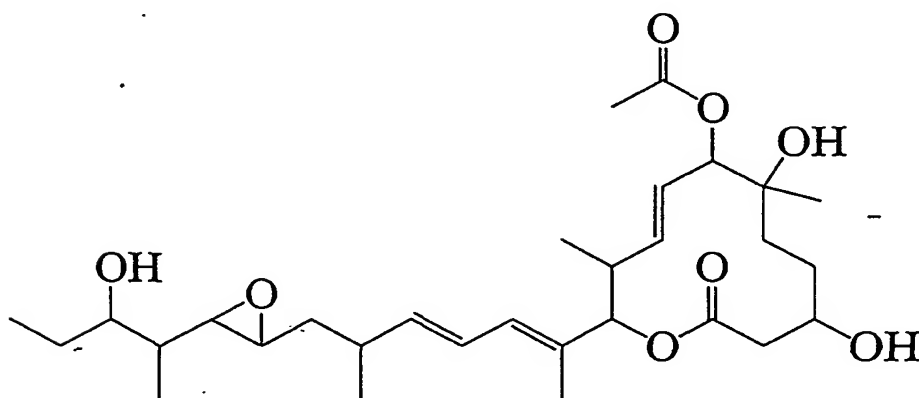
【実施例A36】 11107ADの物理化学的性質

11107ADの物理化学的性質を以下に示した。11107ADは下記に示す構造であることが決定された。なお、本化合物は11107Bの3位水酸基の立体異性体である。

1. 性状：無色粉末
2. 分子量：536, FAB-MS m/z 559 ($M+Na$)⁺
3. 分子式： $C_{30}H_{48}O_8$
4. 溶解性：ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶
5. 呈色反応：ヨード、硫酸に陽性
6. 赤外部吸収スペクトル (KBr) cm^{-1} : 3420, 2960, 1730, 1460, 1380, 1240, 1140
7. 1H -NMRスペクトル (CD_3OD , 500MHz): δ ppm (積分,

多重度, 結合定数 J (Hz)):

0.86 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 0.90 (3H, d, $J=7.3$ Hz),
 0.94 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.08 (3H, d, $J=6.8$ Hz),
 1.16 (3H, s), 1.20 (1H, m), 1.36–1.72 (8H, m),
 1.75 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.42–2.63 (4H, m),
 2.66 (1H, dd, $J=2.4, 7.8$ Hz), 2.73 (1H, dt, $J=2.4, 5.9$ Hz), 3.51 (1H, dt, $J=8.8, 4.4$ Hz), 4.23 (1H, m), 5.01 (1H, d, $J=9.8$ Hz), 5.04 (1H, d, $J=10.7$ Hz), 5.49 (1H, dd, $J=10.0, 15.1$ Hz), 5.67 (1H, dd, $J=8.3, 15.1$ Hz), 5.71 (1H, dd, $J=9.8, 15.1$ Hz), 6.08 (1H, d, $J=10.7$ Hz), 6.34 (1H, dd, $J=10.7, 15.1$ Hz)



11107AD

[実施例A37] 11107AEの物理化学的性質

11107AEの物理化学的性質を以下に示した。11107AEは下記に示す2つの互変異性体、11107AEaおよび11107AEbの1:1の混合物と決定された。

1. 性状: 無色粉末
2. 分子量: 522, FAB-MS m/z 545 ($M+Na$)⁺
3. 分子式: $C_{29}H_{46}O_8$

4. 溶解性：ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶

5. 呈色反応：ヨード、硫酸に陽性

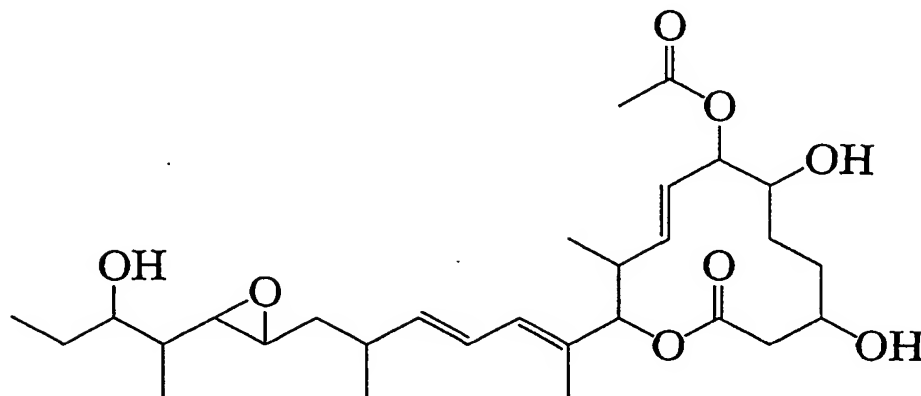
6. 赤外部吸収スペクトル (KBr) cm^{-1} : 3420, 2960, 1735, 1720, 1460, 1375, 1245, 1170

7. ^1H -NMRスペクトル (CD_3OD , 500MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)):

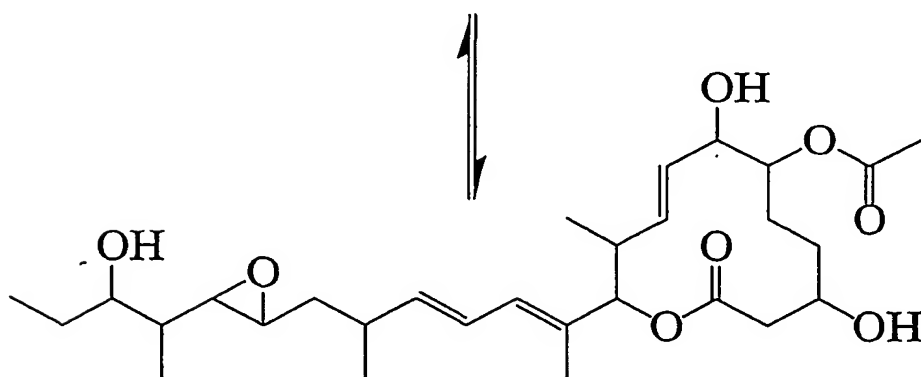
11107AEa: 0.90 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 0.91 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 0.94 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.09 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.20 (1H, m), 1.36–1.68 (8H, m), 1.75 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.47 (1H, m), 2.48 (1H, dd, $J=4.6, 14.1$ Hz), 2.58 (1H, dd, $J=3.5, 14.1$ Hz), 2.62 (1H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.2, 8.1$ Hz), 2.73 (1H, dt, $J=2.2, 5.9$ Hz), 3.51 (1H, dt, $J=8.1, 4.8$ Hz), 3.84 (1H, m), 3.88 (1H, m), 5.04 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 5.13 (1H, dd, $J=2.9, 9.9$ Hz), 5.59 (1H, dd, $J=9.7, 15.2$ Hz), 5.66 (1H, dd, $J=8.4, 15.1$ Hz), 5.71 (1H, dd, $J=9.7, 15.2$ Hz), 6.10 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 6.33 (1H, dd, $J=10.6, 15.1$ Hz)

11107AEb: 0.91 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 0.92 (3H, d, $J=7.7$ Hz), 0.94 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.09 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.20 (1H, m), 1.42–1.68 (8H, m), 1.76 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.40 (1H, dd, $J=5.5, 13.9$ Hz), 2.47 (1H, m), 2.59 (1H, dd, $J=3.7, 13.9$ Hz), 2.62 (1H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.2, 8.1$ Hz), 2.73 (1H, dt, $J=2.2, 5.9$ Hz), 3.51 (1H, dt, $J=8.1, 4.8$ Hz), 3.87 (1H, m), 4.12 (1H, dd, $J=3.1,$

9.7 Hz), 5.01 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 5.02 (1H, m), 5.47 (1H, dd, $J=9.7, 15.2$ Hz), 5.66 (1H, dd, $J=8.4, 15.1$ Hz), 5.72 (1H, dd, $J=9.7, 15.2$ Hz), 6.10 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 6.33 (1H, dd, $J=10.6, 15.1$ Hz)



11107AEa



11107AEb

[実施例A38] 11107AFの物理化学的性質

11107AFの物理化学的性質を以下に示した。11107AFは下記に示す構造であることが決定された。

1. 性状：無色粉末
2. 分子量：496, FAB-MS m/z 497 ($M+H$)⁺, 519 ($M+Na$)⁺

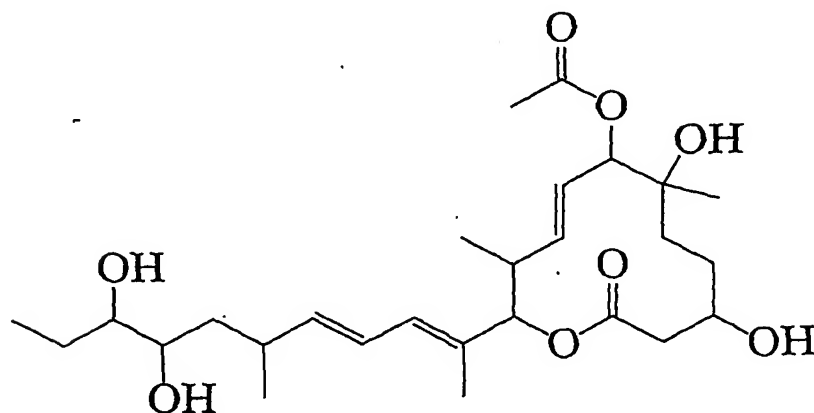
3. 分子式: $C_{27}H_{44}O_8$

4. 溶解性: ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶

5. 呈色反応: ヨード、硫酸に陽性

6. 1H -NMRスペクトル (CD_3OD , 500MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)):

0.87 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 0.96 (3H, t, $J=7.6$ Hz),
 1.06 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 1.19 (3H, s), 1.28-1.44 (4H, m), 1.52-1.66 (4H, m), 1.74 (3H, d, $J=1.0$ Hz),
 2.06 (3H, s), 2.51-2.60 (4H, m), 3.25 (1H, m), 3.37 (1H, dt, $J=2.0, 4.9$ Hz), 3.78 (1H, m),
 5.04 (1H, d, $J=11.7$ Hz), 5.05 (1H, d, $J=9.8$ Hz),
 5.56 (1H, dd, $J=9.8, 15.1$ Hz), 5.70 (1H, dd, $J=9.8, 15.1$ Hz),
 5.78 (1H, dd, $J=8.8, 15.1$ Hz),
 6.09 (1H, d, $J=10.7$ Hz), 6.32 (1H, dd, $J=10.7, 15.1$ Hz)



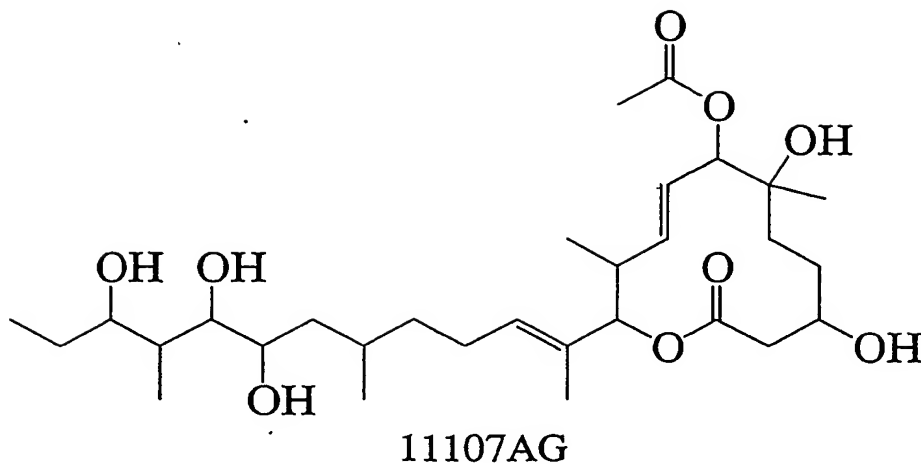
11107AF

[実施例A39] 11107AGの物理化学的性質

11107AGの物理化学的性質を以下に示した。11107AGは下記に示す構

造であることが決定された。

1. 性状：無色粉末
2. 分子量：556, FAB-MS m/z 579 ($M+Na$)⁺, 557 ($M+H$)⁺, 555 ($M-H$)⁻
3. 分子式： $C_{30}H_{52}O_9$
4. 溶解性：ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶
5. 呈色反応：ヨード、硫酸に陽性
6. 紫外吸収スペクトル（メタノール）：末端吸収
7. 赤外部吸収スペクトル (KBr) cm^{-1} : 3270, 2965, 1731, 1714, 1457, 1384, 1255, 1178
8. 1H -NMRスペクトル (CD_3OD , 500MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)):
0.89 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 0.935 (3H, d, $J=6.8$ Hz),
0.939 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 0.97 (3H, d, $J=6.8$ Hz),
1.18 (3H, s), 1.24 (1H, m), 1.30-1.70 (10H, m),
1.64 (3H, s), 1.76 (1H, m), 1.93 (1H, m), 2.06 (3H, s),
2.13 (1H, m), 2.52 (2H, m), 2.54 (1H, m), 3.45 (1H, dd, $J=2.9, 7.8$ Hz),
3.56 (1H, m), 3.60 (1H, m), 3.78 (1H, m), 5.04 (1H, d, $J=10.7$ Hz),
5.05 (1H, d, $J=9.8$ Hz), 5.52-5.58 (2H, m), 5.69 (1H, dd, $J=9.8, 15.1$ Hz)

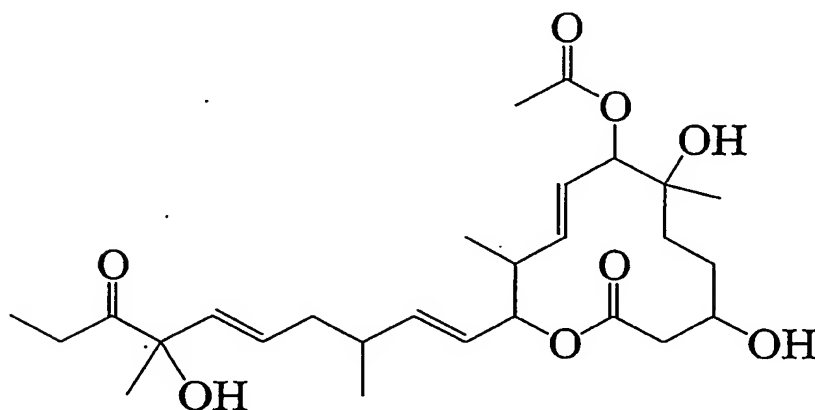


[実施例A 40] 11107AHの物理化学的性質

11107AHの物理化学的性質を以下に示した。11107AHは下記に示す構造であることが決定された。

1. 性状：無色粉末
2. 分子量：494, FAB-MS m/z 495 ($M+H$)⁺, 517 ($M+Na$)⁺, 493 ($M-H$)⁻
3. 分子式： $C_{27}H_{42}O_8$
4. 溶解性：ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶
5. 呈色反応：ヨード、硫酸に陽性
6. 紫外吸収スペクトル（メタノール）：末端吸収
7. 赤外部吸収スペクトル (KBr) cm^{-1} : 3367, 2973, 1733, 1716, 1456, 1374, 1257, 1175
8. 1H -NMRスペクトル (CD_3OD , 500MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)):
 0.96 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 0.99 (3H, d, $J=6.8$ Hz),
 1.00 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.18 (3H, s), 1.28-1.42 (5H, m), 1.60 (2H, m), 2.06 (3H, s), 2.08 (2H,

m), 2.25 (1H, m), 2.33 (1H, m), 2.53 (2H, m), 2.63 (2H, m), 3.78 (1H, m), 5.02–5.07 (2H, m), 5.36 (1H, dd, $J=8.3, 15.1$ Hz), 5.55 (1H, dd, $J=9.8, 15.1$ Hz), 5.56 (1H, d, $J=15.1$ Hz), 5.66 (1H, dd, $J=9.8, 15.1$ Hz), 5.71 (1H, dd, $J=7.3, 15.1$ Hz), 5.76 (1H, ddd, $J=7.3, 7.8, 15.1$ Hz)



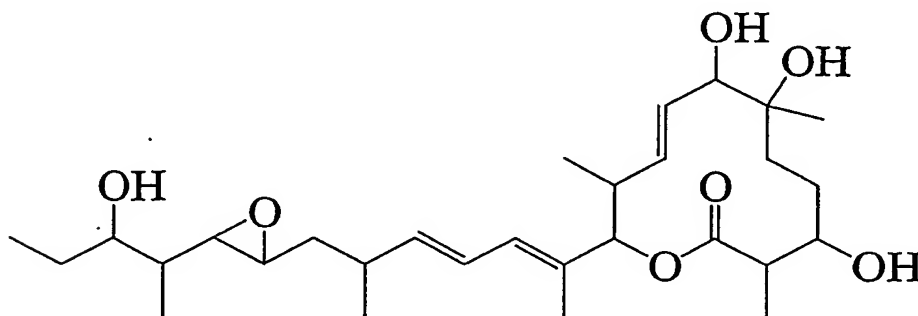
11107AH

[実施例A41] 11107AIの物理化学的性質

11107AIの物理化学的性質を以下に示した。11107AIは下記に示す構造であることが決定された。

1. 性状：無色粉末
2. 分子量：508, FAB-MS m/z 531. ($M+Na$)⁺
3. 分子式：C₂₉H₄₈O₇
4. 溶解性：ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶
5. 呈色反応：ヨード、硫酸に陽性
6. ¹H-NMRスペクトル (CD₃OD, 500MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)):
0.91 (6H, s), 0.94 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.09 (3H,

d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.19 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.21 (1H, m), 1.26 (3H, s), 1.28–1.38 (2H, m), 1.42–1.58 (4H, m), 1.60–1.68 (2H, m), 1.74 (3H, s), 2.48 (1H, m), 2.54–2.63 (2H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.4, 8.3\text{ Hz}$), 2.73 (1H, dt, $J=2.4, 5.9\text{ Hz}$), 3.46–3.54 (2H, m), 3.68 (1H, d, $J=9.8\text{ Hz}$), 4.99 (1H, d, $J=10.7\text{ Hz}$), 5.37 (1H, dd, $J=9.8, 15.1\text{ Hz}$), 5.66 (1H, dd, $J=8.3, 15.1\text{ Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=9.8, 15.1\text{ Hz}$), 6.08 (1H, d, $J=10.7\text{ Hz}$), 6.33 (1H, dd, $J=10.7, 15.1\text{ Hz}$)



11107AI

[実施例A42] 11107AJの物理化学的性質

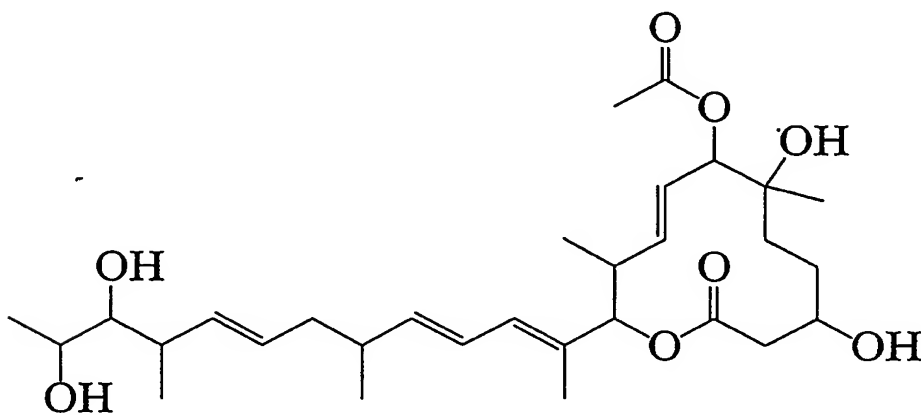
11107AJの物理化学的性質を以下に示した。11107AJは下記に示す構造であることが決定された。

1. 性状：無色粉末
2. 分子量：536, FAB-MS m/z 559 ($M+Na$)⁺
3. 分子式： $C_{30}H_{48}O_8$
4. 溶解性：ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶
5. 呈色反応：ヨード、硫酸に陽性
6. 赤外部吸収スペクトル (KBr) cm^{-1} : 3420, 2960, 1735, 1

460, 1375, 1255, 1180

7. ^1H -NMRスペクトル (CD_3OD , 500MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)):

0.88 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.01 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$),
 1.02 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.11 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$),
 1.19 (3H, s), 1.36–1.42 (2H, m), 1.54–1.68 (2H, m), 1.73 (3H, s), 2.00–2.08 (5H, m), 2.25 (2H, m), 2.53–2.60 (3H, m), 3.27 (1H, dd, $J=4.9$, 7.3Hz), 3.70 (1H, dq, $J=4.9$, 6.3Hz), 3.78 (1H, m), 5.04 (1H, d, $J=9.8\text{Hz}$), 5.05 (1H, d, $J=9.8\text{Hz}$), 5.34 (1H, dd, $J=8.3$, 15.1Hz), 5.41 (1H, dt, $J=15.1$, 7.3Hz), 5.57 (1H, dd, $J=9.8$, 15.1Hz), 5.65 (1H, dd, $J=7.3$, 15.1Hz), 5.70 (1H, dd, $J=9.8$, 15.1Hz), 6.07 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.33 (1H, dd, $J=11.2$, 15.1Hz)

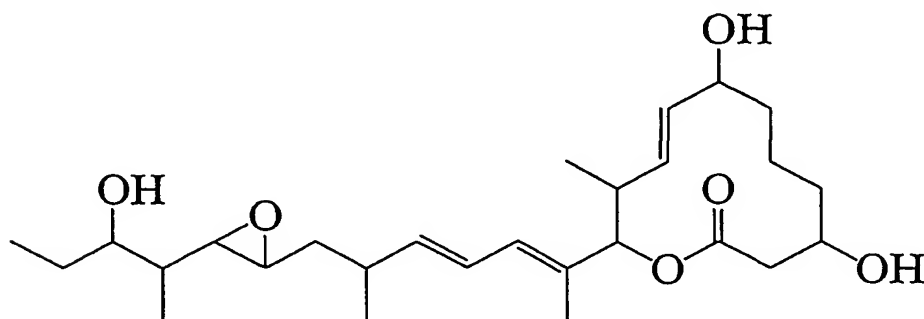


11107AJ

【実施例A43】 11107AKの物理化学的性質

11107AKの物理化学的性質を以下に示した。11107AKは下記に示す構造であることが決定された。

1. 性状：無色粉末
2. 分子量：464, FAB-MS m/z 487 ($M+Na$)⁺
3. 分子式：C₂₇H₄₄O₆
4. 溶解性：ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶
5. 呈色反応：ヨード、硫酸に陽性
6. 赤外部吸収スペクトル (KBr) cm^{-1} : 3300, 2960, 1725, 1715, 1455, 1370, 1255, 1020
7. ¹H-NMRスペクトル (CD₃OD, 500MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)):
 0.89 (3H, d, J=6.8Hz), 0.90 (3H, d, J=6.8Hz),
 0.94 (3H, t, J=7.6Hz), 1.08 (3H, d, J=6.8Hz),
 1.10-1.74 (11H, m), 1.75 (3H, s), 2.32 (1H, dd, J=6.8, 13.7Hz), 2.48 (1H, m), 2.56 (1H, m), 2.63 (1H, dd, J=4.1, 13.7Hz), 2.66 (1H, dd, J=2.4, 8.3Hz), 2.73 (1H, dt, J=2.4, 6.3Hz), 3.51 (1H, m), 3.89 (1H, m), 3.98 (1H, dt, J=3.9, 9.8Hz), 4.95 (1H, d, J=10.7Hz), 5.32 (1H, dd, J=9.5, 15.1Hz), 5.43 (1H, dd, J=9.3, 15.1Hz), 5.66 (1H, dd, J=8.3, 14.9Hz), 6.08 (1H, d, J=11.0Hz), 6.32 (1H, dd, J=11.0, 14.9Hz)

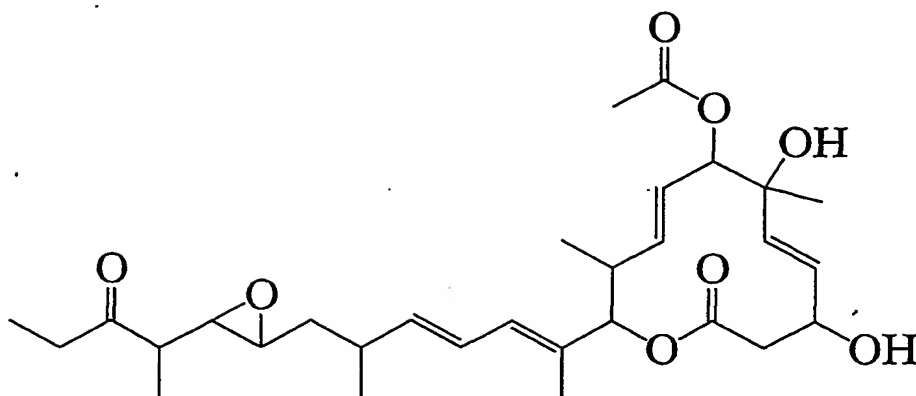


11107AK

[実施例A44] 11107ALの物理化学的性質

11107ALの物理化学的性質を以下に示した。11107ALは下記に示す構造であることが決定された。

1. 性状：無色粉末
2. 分子量：532, FAB-MS m/z 555 ($M+Na$)⁺, 531 ($M-H$)⁻
3. 分子式： $C_{30}H_{44}O_8$
4. 溶解性：ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶
5. 呈色反応：ヨード、硫酸に陽性
6. 赤外線吸収スペクトル：3497, 2973, 1733, 1715, 1457, 1373, 1242, 1173
7. 1H -NMRスペクトル (CD_3OD , 400MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)):
0.81 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 1.00 (3H, t, $J=7.3$ Hz),
1.05 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.07 (3H, d, $J=7.3$ Hz),
1.25 (3H, s), 1.39-1.43 (1H, m), 1.63-1.68 (1H, m), 1.71 (3H, d, $J=1.1$ Hz), 2.07 (3H, s), 2.28-2.32 (1H, m), 2.42-2.52 (2H, m), 2.53-2.65 (4H, m), 2.72-2.76 (2H, m), 4.50-4.53 (1H, m),
4.95 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 4.99 (1H, d, $J=9.5$ Hz),
5.29 (1H, dd, $J=9.9, 15.0$ Hz), 5.52 (1H, dd, $J=9.5, 15.0$ Hz), 5.58 (1H, dd, $J=1.8, 15.4$ Hz),
5.63 (1H, dd, $J=8.4, 15.0$ Hz), 5.67 (1H, dd, $J=2.9, 15.4$ Hz), 6.03 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 6.31 (1H, dd, $J=11.0, 15.0$ Hz)



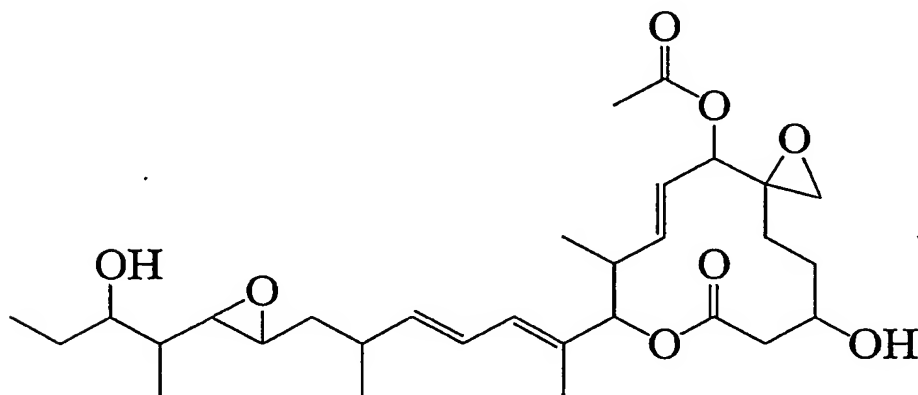
11107AL

〔実施例A45〕 11107AMの物理化学的性質

11107AMの物理化学的性質を以下に示した。11107AMは下記に示す構造であることが決定された。

1. 性状：無色粉末
2. 分子量：534, FAB-MS m/z 557 ($M+Na$)⁺, 533 ($M-H$)⁻
3. 分子式： $C_{30}H_{46}O_8$
4. 溶解性：ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶
5. 呈色反応：ヨード、硫酸に陽性
6. 赤外線吸収スペクトル：3461, 2965, 1733, 1716, 1457, 1374, 1242, 1174
7. 1H -NMRスペクトル (CD_3OD , 400MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)) :
 0.87 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 0.89 (3H, d, $J=7.0$ Hz),
 0.94 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.08 (3H, d, $J=6.6$ Hz),
 1.17-1.21 (1H, m), 1.42-1.55 (6H, m), 1.61-1.67 (2H, m), 1.76 (3H, d, $J=1.1$ Hz); 2.00 (3H, s),

2. 19 (1H, dd, $J=9.2, 12.8$ Hz), 2. 45–2. 50 (1H, m), 2. 54 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 2. 56–2. 61 (1H, m), 2. 65 (1H, dd, $J=2.2, 8.0$ Hz), 2. 70 (1H, dd, $J=4.0, 12.8$ Hz), 2. 72 (1H, dt, $J=2.2, 5.9$ Hz), 2. 82 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 3. 51 (1H, dt, $J=8.4, 4.4$ Hz), 4. 06–4. 12 (1H, m), 4. 99 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 5. 36 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 5. 62–5. 69 (3H, m), 6. 10 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 6. 33 (1H, dd, $J=11.0, 15.0$ Hz)



11107AM

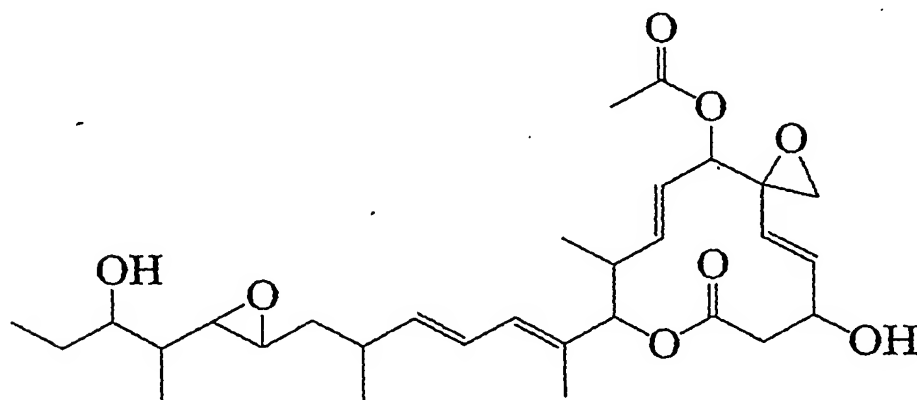
[実施例A46] 11107ANの物理化学的性質

11107ANの物理化学的性質を以下に示した。11107ANは下記に示す構造であることが決定された。

1. 性状：無色粉末
2. 分子量：532, FAB-MS m/z 531 (M-H)⁻
3. 分子式：C₃₀H₄₄O₈
4. 溶解性：ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶
5. 呈色反応：ヨード、硫酸に陽性

6. ^1H -NMRスペクトル (CD_3OD , 400MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)):

0.84 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$),
 0.93 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$),
 1.16-1.18 (1H, m), 1.42-1.51 (3H, m), 1.60-1.65 (1H, m),
 1.73 (3H, d, $J=0.7\text{Hz}$), 2.02 (3H, s),
 2.45-2.53 (3H, m), 2.62 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 2.65 (1H, dd, $J=2.2, 8.1\text{Hz}$),
 2.71 (1H, dt, $J=2.2, 5.8\text{Hz}$), 2.72 (1H, dd, $J=5.5, 13.2\text{Hz}$), 2.96 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$),
 3.51 (1H, dt, $J=8.4, 4.4\text{Hz}$), 4.47 (1H, m), 4.97 (1H, d, $J=10.6\text{Hz}$), 5.39 (1H, dd, $J=8.4, 15.0\text{Hz}$),
 5.43 (1H, d, $J=9.9\text{Hz}$), 5.47 (1H, dd, $J=9.1, 15.0\text{Hz}$), 5.64 (1H, dd, $J=8.8, 14.7\text{Hz}$),
 5.78 (1H, dd, $J=1.8, 15.4\text{Hz}$), 5.86 (1H, dd, $J=3.2, 15.4\text{Hz}$), 6.06 (1H, d, $J=10.6\text{Hz}$),
 6.31 (1H, dd, $J=10.6, 14.7\text{Hz}$)



11107AN

[実施例A47] 11107APの物理化学的性質

11107APの物理化学的性質を以下に示した。11107APは下記に示す構

造であることが決定された。

1. 性状：無色粉末

2. 分子量：576, FAB-MS m/z 575 (M-H)⁻

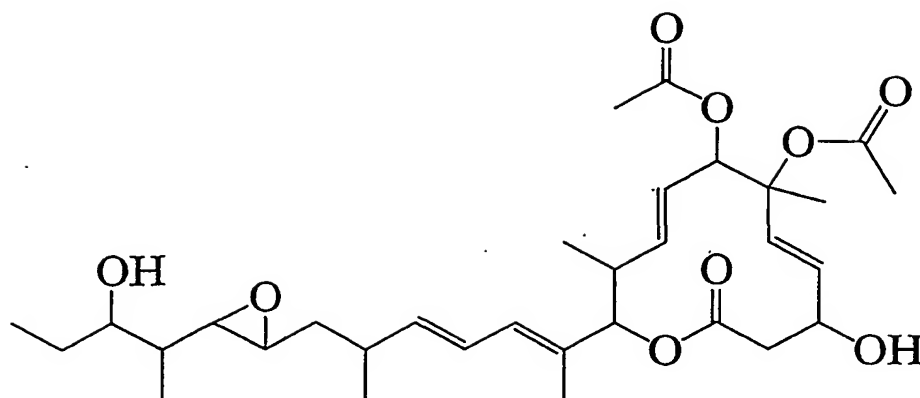
3. 分子式： $C_{32}H_{48}O_9$

4. 溶解性：ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶

5. 呈色反応：ヨード、硫酸に陽性

6. 1H -NMRスペクトル (CD_3OD , 400MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)):

0.83 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 0.89 (3H, d, $J=7.0$ Hz),
0.93 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.08 (3H, d, $J=7.0$ Hz),
1.16-1.21 (1H, m), 1.42-1.51 (3H, m), 1.60-1.63 (1H, m), 1.61 (3H, s), 1.74 (3H, d, $J=1.1$ Hz),
2.06 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.45-2.52 (2H, m),
2.58 (2H, m), 2.65 (1H, dd, $J=2.2, 8.1$ Hz), 2.72 (1H, dt, $J=2.2, 5.9$ Hz), 3.51 (1H, dt, $J=8.4, 4.4$ Hz), 4.47-4.52 (1H, m), 4.97 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 4.98 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 5.37 (1H, dd, $J=10.0, 15.4$ Hz), 5.45 (1H, dd, $J=2.6, 15.8$ Hz), 5.57 (1H, dd, $J=9.5, 15.4$ Hz), 5.58 (1H, dd, $J=2.2, 15.8$ Hz), 5.64 (1H, dd, $J=8.4, 15.0$ Hz), 6.04 (1H, d, $J=10.2$ Hz), 6.31 (1H, dd, $J=10.2, 15.0$ Hz)



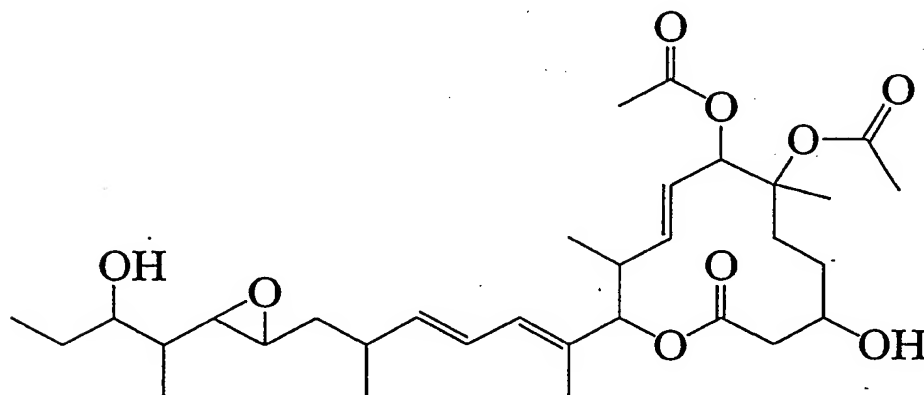
11107AP

[実施例A48] 11107AQの物理化学的性質

11107AQの物理化学的性質を以下に示した。11107AQは下記に示す構造であることが決定された。

1. 性状：無色粉末
2. 分子量：578, FAB-MS m/z 577 (M-H)⁻
3. 分子式：C₃₂H₅₀O₉
4. 溶解性：ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶
5. 呈色反応：ヨード、硫酸に陽性
6. 赤外線吸収スペクトル：3461, 2968, 1733, 1716, 1457, 1373, 1230, 1175
7. ¹H-NMRスペクトル (CD₃OD, 400MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)) :
 0.89 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.90 (3H, d, J=7.0 Hz),
 0.94 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.08 (3H, d, J=7.0 Hz),
 1.17-1.22 (1H, m), 1.42-1.52 (5H, m), 1.55 (3H, s),
 1.56-1.66 (3H, m), 1.75 (3H, d, J=1.1 Hz),
 2.04 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.45-2.50 (1H, m),

2. 49 (2H, d, $J=3.7$ Hz), 2. 57–2. 64 (1H, m), 2. 65 (1H, dd, $J=2.2, 8.0$ Hz), 2. 72 (1H, dt, $J=2.2, 5.9$ Hz), 3. 51 (1H, dt, $J=8.4, 4.6$ Hz), 3. 78–3. 81 (1H, m), 5. 05 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 5. 13 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 5. 62 (1H, dd, $J=9.5, 15.0$ Hz), 5. 68 (1H, dd, $J=6.9, 15.0$ Hz), 5. 74 (1H, dd, $J=9.5, 15.0$ Hz), 6. 10 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 6. 32 (1H, dd, $J=11.0, 15.0$ Hz)



11107AQ

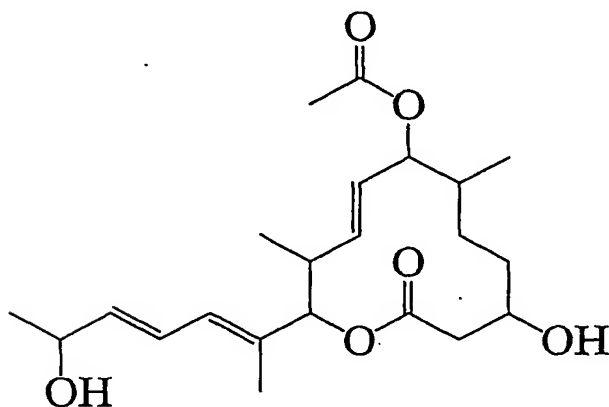
[実施例A49] 11107ARの物理化学的性質

11107ARの物理化学的性質を以下に示した。11107ARは下記に示す構造であることが決定された。

1. 性状：無色粉末
2. 分子量：394, ESI-MS m/z 811 ($2M+Na$)⁺
3. 分子式： $C_{22}H_{34}O_6$
4. 溶解性：ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶
5. 呈色反応：ヨード、硫酸に陽性
6. 1H -NMRスペクトル (CD_3OD , 400MHz): δ ppm (積分, 多

重度, 結合定数 J (Hz)):

0.87 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 0.97 (3H, d, $J=7.0$ Hz),
 1.24 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.29–1.36 (2H, m), 1.5
 9–1.61 (2H, m), 1.75 (3H, d, $J=1.1$ Hz), 1.89–1.
 93 (1H, m), 2.00 (3H, s), 2.43 (1H, dd, $J=5.5$, 1
 4.2 Hz), 2.51–2.58 (2H, m), 3.75–3.81 (1H, m),
 4.27–4.33 (1H, m), 4.91 (1H, dd, $J=8.8$, 10.3
 Hz), 5.01 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 5.42 (1H, dd, $J=8.$
 8, 15.0 Hz), 5.50 (1H, dd, $J=9.2$, 15.0 Hz), 5.7
 7 (1H, dd, $J=6.2$, 15.0 Hz), 6.11 (1H, d, $J=11.$
 0 Hz), 6.45 (1H, ddd, $J=1.1$, 11.0, 15.0 Hz)



11107AR

[実施例A50] 11107AO、AS、AT、AU、BCの精製

粗活性画分B (970mg) をテトラヒドロフラン–50%水性アセトニトリル (1:2; v/v) の混液20mlに溶解し、ODSカラムクロマトグラフィー (ODS-AM 120-S50 ワイエムシー社製、750g) に付した。このカラムをアセトニトリルおよび水 (45:55; v/v) の混液 (5リットル) で溶出し、825mlから1650mlまでに溶出した11107AS、11107AT、11107AU、11107BCを含む粗活性画分B4および2400mlから2565mlまでに溶出した11107AO含む粗活性画分B5を集め、各々を減圧

下で濃縮乾固し、粗活性画分B4を54mg、粗活性画分B5を25mg得た。

得られた活性画分B4(34.7mg)を下記分取条件(D1)で分取高速液体クロマトグラフィー(HPLC)に付し、11107ATを含む画分、11107ASを含む画分、11107AUおよび11107BCを含む画分をそれぞれ集め、溶媒を留去した。11107ATを含む画分をさらに下記分取条件(D2)で分取高速液体クロマトグラフィー(HPLC)に付し、11107AT溶液を得た後、溶媒を留去することにより11107AT(2.8mg)を得た。11107ASを含む画分も同様に下記分取条件(D2)で分取高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を行い、11107AS(1.8mg)を得た。11107AUおよび11107BCを含む画分については、下記分取条件(D3)にて分取高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を行い、11107AU溶液および11107BC溶液を得た後、それぞれの溶媒を留去することにより11107AU(1.1mg)および11107BC(0.5mg)を得た。また、得られた粗活性画分B5(24mg)は、下記分取条件(D4)にて分取高速液体クロマトグラフィー(HPLC)に付し、11107AO溶液を得た後、溶媒を留去することにより11107AO(0.9mg)を得た。

HPLC分取条件(D1)

カラム: YMC J'sphere ODS-M80 JM-343, ϕ 20mm \times 250mm (ワイエムシー社製)

温度: 40℃

流速: 5ml/分

検出: 200nm

溶出液: アセトニトリル/水(3:7, v/v) アイソクラティック

HPLC分取条件(D2)

カラム: CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 20mm \times 250mm (資生堂社製)

温度: 40℃

流速: 5ml/分

検出：240 nm

溶出液：メタノール／水（5：5，v／v）アイソクラティック

HPLC分取条件（D3）

カラム：CAPCELL PAK C18 SG120， ϕ 20mm×250mm（資生堂社製）

温度：40℃

流速：5ml／分

検出：200 nm

溶出液：メタノール／水（5：5，v／v）アイソクラティック

HPLC分取条件（D4）

カラム：CAPCELL PAK C18 SG120， ϕ 20mm×250mm（資生堂社製）

温度：40℃

流速：5ml／分

検出：240 nm

溶出液：メタノール／水（6：4，v／v）アイソクラティック

下記のHPLC分析条件にて分析を行った場合の上記化合物の保持時間を示す。

HPLC分析条件（d1）

カラム：YMC J'sphere ODS-M80 JM-307， ϕ 4.6mm×75mm（ワイエムシー社製）

温度：40℃

流速：1ml／分

検出：240 nm

溶出液：アセトニトリル／水（3：7，v／v）アイソクラティック

保持時間：

11107AT：6.9分

HPLC分析条件（d2）

カラム：CAPCELL PAK C18 SG120， ϕ 4.6mm×250

mm (資生堂社製)

温度: 40℃

流速: 1ml/分

検出: 240nm

溶出液: メタノール/水 (5:5, v/v) アイソクラティック

保持時間:

11107AS: 19.4分

11107AU: 34.3分

HPLC分析条件 (d3)

カラム: CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 4.6mm×250mm (資生堂社製)

温度: 40℃

流速: 1ml/分

検出: 200nm

溶出液: メタノール/水 (5:5, v/v) アイソクラティック

保持時間:

11107BC: 31.0分

HPLC分析条件 (d4)

カラム: CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 4.6mm×250mm (資生堂社製)

温度: 40℃

流速: 1ml/分

検出: 240nm

溶出液: アセトニトリル/水 (4:6, v/v) アイソクラティック

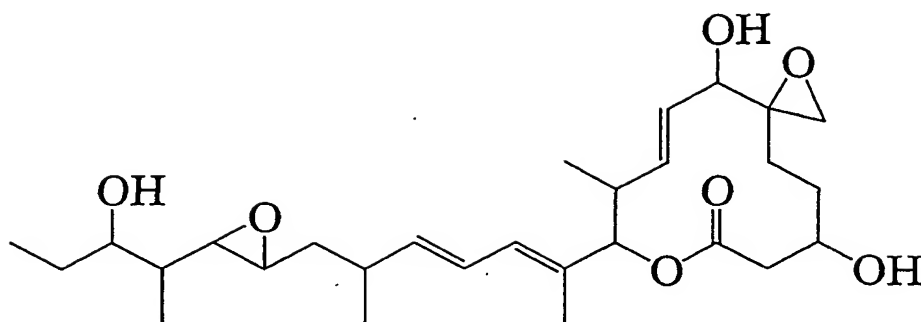
保持時間:

11107AO: 11.6分

[実施例A51] 11107AOの物理化学的性質

11107AOの物理化学的性質を以下に示した。11107AOは下記に示す構造であることが決定された。

1. 性状：無色粉末
2. 分子量：492, FAB-MS m/z 515 ($M+Na$)⁺
3. 分子式： $C_{28}H_{44}O_7$
4. 溶解性：ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶
5. 呈色反応：ヨード、硫酸に陽性
6. 赤外部吸収スペクトル (KBr) cm^{-1} : 3407, 2965, 1731, 1716, 1456, 1384, 1249, 1178
7. 1H -NMRスペクトル (CD_3OD , 500MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)):
0.907 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 0.912 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 0.94 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.09 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 1.21 (1H, m), 1.44-1.55 (5H, m), 1.61-1.72 (2H, m), 1.76 (3H, d, $J=1.0$ Hz), 1.86 (1H, m), 2.31 (1H, dd, $J=7.3, 13.7$ Hz), 2.48 (1H, m), 2.53 (1H, d, $J=5.9$ Hz), 2.60 (1H, ddq, $J=9.3, 10.7, 6.8$ Hz), 2.64 (1H, dd, $J=3.4, 13.7$ Hz), 2.66 (1H, dd, $J=2.4, 8.3$ Hz), 2.73 (1H, dt, $J=2.4, 5.9$ Hz), 3.02 (1H, d, $J=5.9$ Hz), 3.52 (1H, dt, $J=8.8, 4.9$ Hz), 3.97 (1H, m), 4.20 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 5.00 (1H, d, $J=10.7$ Hz), 5.49 (1H, dd, $J=9.3, 15.1$ Hz), 5.62 (1H, dd, $J=9.3, 15.1$ Hz), 5.67 (1H, dd, $J=8.3, 15.1$ Hz), 6.10 (1H, d, $J=10.7$ Hz), 6.33 (1H, dd, $J=10.7, 15.1$ Hz)



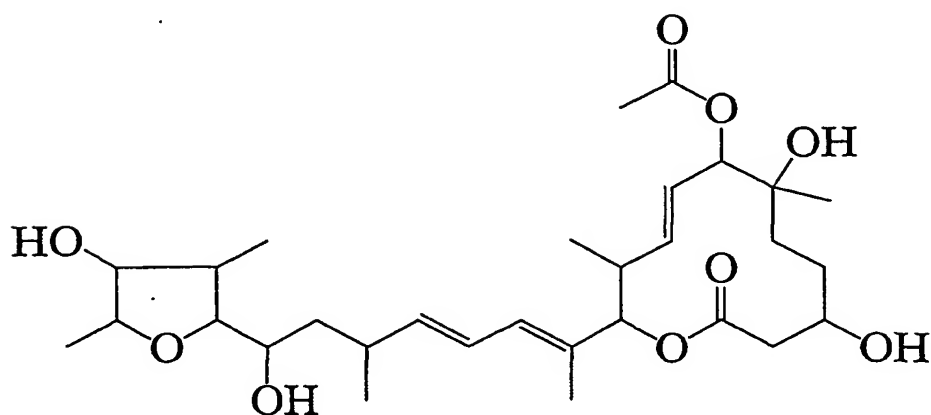
11107AO

〔実施例A52〕 11107ASの物理化学的性質

11107ASの物理化学的性質を以下に示した。11107ASは下記に示す構造であることが決定された。

1. 性状：無色粉末
 2. 分子量：552, FAB-MS m/z 553 ($M+H$)⁺, 575 ($M+Na$)⁺
 3. 分子式：C₃₀H₄₈O₉
 4. 溶解性：ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶
 5. 呈色反応：ヨード、硫酸に陽性
 6. 赤外部吸収スペクトル (KBr) cm^{-1} : 3403, 2968, 1732, 1715, 1457, 1373, 1256, 1177
 7. ¹H-NMRスペクトル (CD₃OD, 500MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)):
- 0.88 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.00 (3H, d, J=7.3 Hz),
 1.05 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.19 (3H, s), 1.25 (3H, d, J=6.4 Hz), 1.34-1.44 (3H, m), 1.54-1.68 (2H, m), 1.72 (1H, m), 1.75 (3H, d, J=1.0 Hz), 2.06 (3H, s), 2.14 (1H, ddq, J=2.9, 5.4, 7.3 Hz), 2.53 (2H, m), 2.56 (2H, m), 3.42 (1H, dd, J=2.9, 4.

4 Hz), 3.53 (1H, m), 3.65 (1H, dq, $J=4.4, 6.4$ Hz), 3.72 (1H, dd, $J=5.4, 8.3$ Hz), 3.78 (1H, m), 5.05 (1H, d, $J=9.8$ Hz), 5.06 (1H, d, $J=10.7$ Hz), 5.57 (1H, dd, $J=9.8, 15.1$ Hz), 5.61 (1H, dd, $J=8.3, 15.1$ Hz), 5.70 (1H, dd, $J=9.8, 15.1$ Hz), 6.10 (1H, d, $J=10.7$ Hz), 6.33 (1H, dd, $J=10.7, 15.1$ Hz)



11107AS

〔実施例A53〕 11107ATの物理化学的性質

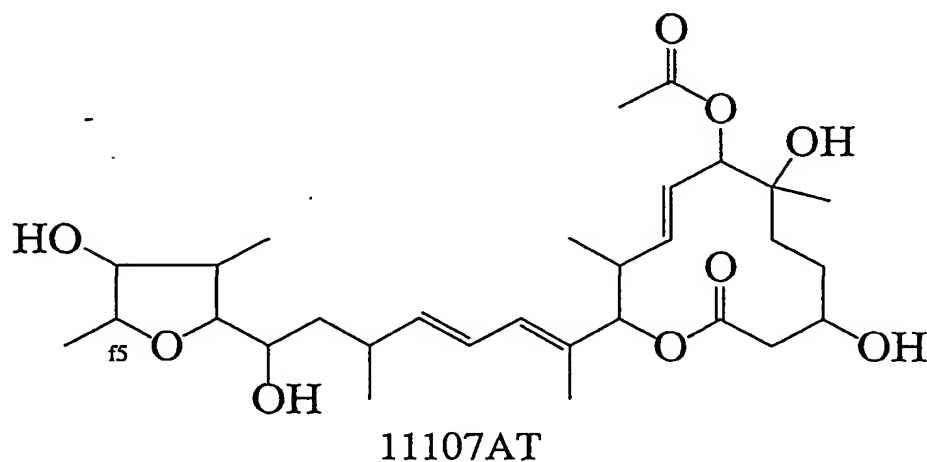
11107ATの物理化学的性質を以下に示した。11107ATは下記に示す構造であることが決定された。なお、本化合物は11107ASのフラン環5位メチル基の立体異性体である。

1. 性状：無色粉末
2. 分子量：552, FAB-MS m/z 553 ($M+H$)⁺, 575 ($M+Na$)⁺
3. 分子式：C₃₀H₄₈O₉
4. 溶解性：ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶
5. 呈色反応：ヨード、硫酸に陽性

6. 赤外部吸収スペクトル (KBr) cm^{-1} : 3353, 2967, 1732, 1715, 1456, 1373, 1256, 1177

7. ^1H -NMRスペクトル (CD_3OD , 500MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)):

0.87 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 0.96 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$),
 1.05 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.16 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$),
 1.19 (3H, s), 1.34–1.44 (3H, m), 1.54–1.67 (2H, m),
 1.73 (1H, m), 1.74 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.29 (1H, m),
 2.52 (2H, m), 2.56 (2H, m), 3.49 (1H, m), 3.75–3.81 (2H, m),
 3.86 (1H, dd, $J=4.9, 9.3\text{Hz}$), 4.15 (1H, dq, $J=3.9, 6.3\text{Hz}$), 5.047 (1H, d, $J=9.8\text{Hz}$),
 5.052 (1H, d, $J=10.7\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=9.8, 15.1\text{Hz}$), 5.61 (1H, dd, $J=8.3, 15.1\text{Hz}$),
 5.70 (1H, dd, $J=9.8, 15.1\text{Hz}$), 6.10 (1H, d, $J=10.7\text{Hz}$), 6.33 (1H, dd, $J=10.7, 15.1\text{Hz}$)

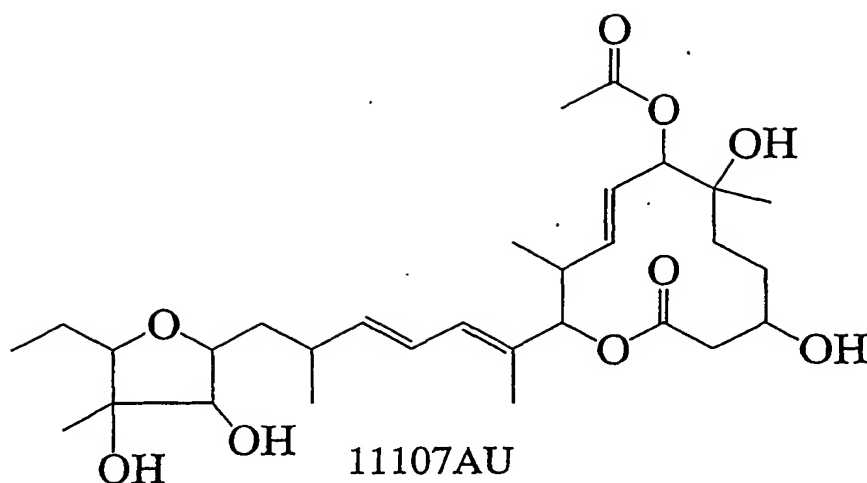


[実施例A54] 11107AUの物理化学的性質

11107AUの物理化学的性質を以下に示した。11107AUは下記に示す構

造であることが決定された。

1. 性状：無色粉末
2. 分子量：552, FAB-MS m/z 553 ($M+H$)⁺, 575 ($M+Na$)⁺
3. 分子式： $C_{30}H_{48}O_9$
4. 溶解性：ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶
5. 呈色反応：ヨード、硫酸に陽性
6. 赤外部吸収スペクトル (KBr) cm^{-1} : 3402, 2968, 1733, 1717, 1457, 1373, 1256, 1178
7. 1H -NMRスペクトル (CD_3OD , 500MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)):
0.88 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 0.97 (3H, t, $J=7.3$ Hz),
1.06 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 1.12 (3H, s), 1.19 (3H, s),
1.28-1.42 (2H, m), 1.42-1.56 (2H, m), 1.56-1.65 (3H, m),
1.70 (1H, m), 1.74 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.47 (1H, m),
2.53 (2H, m), 2.57 (1H, tq, 9.8, 6.8Hz), 3.57 (1H, dd, $J=3.9, 9.8$ Hz),
3.62 (1H, ddd, $J=4.4, 6.8, 8.6$ Hz), 3.70 (1H, d, $J=6.8$ Hz),
3.78 (1H, m), 5.05 (2H, d, $J=9.8$ Hz), 5.57 (1H, dd, $J=9.8, 15.1$ Hz),
5.70 (1H, dd, $J=9.8, 15.1$ Hz), 5.73 (1H, dd, $J=7.8, 15.1$ Hz),
6.08 (1H, d, $J=10.7$ Hz), 6.28 (1H, dd, $J=10.7, 15.1$ Hz)

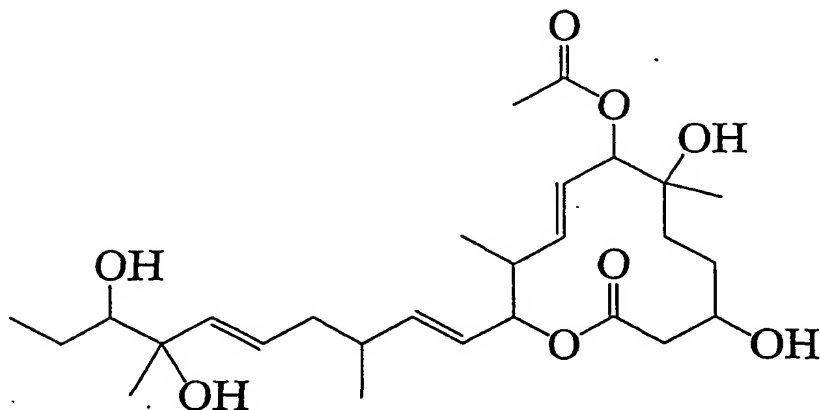


〔実施例A55〕 11107BCの物理化学的性質

11107BCの物理化学的性質を以下に示した。11107BCは下記に示す構造であることが決定された。

1. 性状：無色粉末
 2. 分子量：496, FAB-MS m/z 519 ($M+Na$)⁺, 495 ($M-H$)⁻
 3. 分子式：C₂₇H₄₄O₈
 4. 溶解性：ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶
 5. 呈色反応：ヨード、硫酸に陽性
 6. 赤外部吸収スペクトル (KBr) cm⁻¹: 3361, 2965, 1723, 1458, 1383, 1249, 1174
 7. ¹H-NMRスペクトル (CD₃OD, 500MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)):
- 0.97 (3H, d, J=6.8Hz), 0.98 (3H, t, J=7.3Hz),
 1.01 (3H, d, J=6.8Hz), 1.18 (3H, s), 1.20 (3H, s),
 1.24-1.44 (3H, m), 1.52-1.66 (3H, m), 2.06 (3H, s),
 2.08 (2H, m), 2.26 (1H, m), 2.34 (1H,

m), 2.53 (2H, m), 3.18 (1H, dd, $J=2.2, 10.8$ Hz), 3.78 (1H, m), 5.04 (1H, d, $J=9.8$ Hz), 5.05 (1H, m), 5.37 (1H, dd, $J=8.3, 15.1$ Hz), 5.54–5.68 (3H, m), 5.66 (1H, dd, $J=9.8, 15.1$ Hz), 5.74 (1H, dd, $J=7.3, 15.1$ Hz)



11107BC

[実施例A56] 11107AV、AW、AX、AY、AZ、BA、BB、BD、BE、BF、BGの精製

粗活性画分B (1.47 g) をテトラヒドロフラン–50%水性アセトニトリル (1:2; v/v) の混液20 ml に溶解し、ODSカラムクロマトグラフィー (ODS-AM 120-S50 ワイエムシー社製、750 g) に付した。このカラムをアセトニトリルおよび水 (45:55; v/v) の混液 (5リットル) で溶出し、1140 ml から1650 ml までに溶出した11107AV、11107AW、11107AX、11107AY、11107AZ、11107BA、11107BB、11107BD、11107BE、11107BF、11107BGを含む粗活性画分B6を集め、減圧下で濃縮乾固し、粗活性画分B6を87 mg 得た。

得られた粗活性画分B6 (81.7 mg) を下記分取条件 (E1) で分取高速液体クロマトグラフィー (HPLC) に付し、11107BBを含む画分、11107BAを含む画分、11107AW、11107AX、11107AY、11107BG、11107BEを含む画分、11107AVを含む画分、11107BD、

11107BFを含む画分、11107AZを含む画分をそれぞれ集め、溶媒を留去した。11107BBを含む画分をさらに下記分取条件(E2)、(E3)の順で分取高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を繰り返し、11107BB(0.1mg)を得た。11107BAを含む画分については、さらに下記分取条件(E3)にて分取高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を行い、11107BA(0.3mg)を得た。11107AW、11107AX、11107AY、11107BG、11107BEを含む画分を下記分取条件(E4)で分取高速液体クロマトグラフィー(HPLC)に付し、11107AW溶液、11107AXを含む画分、11107AYを含む画分、11107BGを含む画分、11107BEを含む画分をそれぞれ集めた。11107AW溶液については、溶媒を留去することにより11107AW(0.6mg)を得た。11107AYを含む画分の溶媒を留去した後、さらに下記分取条件(E2)で分取高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を行い、11107AY(0.2mg)を得た。11107AXを含む画分については、溶媒を留去後、さらに下記分取条件(E2)で分取高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を行うことにより、11107AX(0.5mg)を得た。11107BGを含む画分についても溶媒を留去後、下記分取条件(E2)で分取高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を行い、11107BG(0.2mg)を得た。11107BEを含む画分の溶媒を留去した後、さらに下記分取条件(E5)、(E4)、(E6)の順で分取高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を繰り返し、11107BE(0.2mg)を得た。11107AVを含む画分は、下記分取条件(E7)で分取高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を行うことにより、11107AV(0.5mg)を得た。また、11107BD、11107BFを含む画分は、さらに下記分取条件(E8)で分取高速液体クロマトグラフィー(HPLC)に付し、11107BDを含む画分および11107BFを含む画分を得た。11107BDを含む画分をさらに下記分取条件(E7)で分取高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を行い、11107BD(0.1mg)を得、11107BFを含む画分についてもさらに下記分取条件(E7)で分取高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を行うことにより11107BF(0.1mg)を得た。1

1107AZを含む画分は、下記分取条件（E8）で分取高速液体クロマトグラフィー（HPLC）に付し、11107AZ溶液を得た後、溶媒を留去することにより11107AZ（0.1mg）を得た。

HPLC分取条件（E1）

カラム：YMC J'sphere ODS-M80 JM-343, ϕ 20mm×250mm（ワイエムシー社製）

温度：40℃

流速：5ml/分

検出：200nm

溶出液：アセトニトリル/水（3：7, v/v）アイソクラティック

HPLC分取条件（E2）

カラム：CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 20mm×250mm（資生堂社製）

温度：40℃

流速：5ml/分

検出：240nm

溶出液：アセトニトリル/水（4：6, v/v）アイソクラティック

HPLC分取条件（E3）

カラム：CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 20mm×250mm（資生堂社製）

温度：40℃

流速：5ml/分

検出：240nm

溶出液：メタノール/水（5：5, v/v）アイソクラティック

HPLC分取条件（E4）

カラム：YMC-Pack Ph SH-443-5, $\phi 20\text{mm} \times 250\text{mm}$
(ワイエムシー社製)

温度：40℃

流速：5ml/分

検出：200nm

溶出液：メタノール/水（5：5, v/v）アイソクラティック

HPLC分取条件（E5）

カラム：CAPCELL PAK C18 SG120, $\phi 20\text{mm} \times 250\text{mm}$
(資生堂社製)

温度：40℃

流速：5ml/分

検出：200nm

溶出液：アセトニトリル/水（4：6, v/v）アイソクラティック

HPLC分取条件（E6）

カラム：CAPCELL PAK C18 SG120, $\phi 20\text{mm} \times 250\text{mm}$
(資生堂社製)

温度：40℃

流速：5ml/分

検出：200nm

溶出液：メタノール/水（5：5, v/v）アイソクラティック

HPLC分取条件（E7）

カラム：YMC-Pack Ph SH-443-5, $\phi 20\text{mm} \times 250\text{mm}$
(ワイエムシー社製)

温度：40℃

流速：5ml/分

検出：240 nm

溶出液：メタノール／水（5：5，v／v）アイソクラティック

HPLC分取条件（E8）

カラム：CAPCELL PAK C18 SG120， ϕ 2.0 mm×250 mm（資生堂社製）

温度：40℃

流速：5 ml／分

検出：240 nm

溶出液：メタノール／水（6：4，v／v）アイソクラティック

下記のHPLC分析条件にて分析を行った場合の上記化合物の保持時間を示す。

HPLC分析条件（e1）

カラム：CAPCELL PAK C18 SG120， ϕ 4.6 mm×250 mm（資生堂社製）

温度：40℃

流速：1 ml／分

検出：240 nm

溶出液：アセトニトリル／水（4：6，v／v）アイソクラティック

保持時間：

11107AV：7.9分

11107AW：6.8分

11107AX：7.2分

11107AZ：9.8分

11107BB：6.1分

11107BG：7.1分

HPLC分析条件 (e 2)

カラム: CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 4.6 mm \times 250 mm (資生堂社製)

温度: 40℃

流速: 1 ml / 分

検出: 240 nm

溶出液: メタノール / 水 (5 : 5, v / v) アイソクラティック

保持時間:

11107BA: 22.0分

HPLC分析条件 (e 3)

カラム: CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 4.6 mm \times 250 mm (資生堂社製)

温度: 40℃

流速: 1 ml / 分

検出: 200 nm

溶出液: メタノール / 水 (5 : 5, v / v) アイソクラティック

保持時間:

11107BE: 23.0分

HPLC分析条件 (e 4)

カラム: CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 4.6 mm \times 250 mm (資生堂社製)

温度: 40℃

流速: 1 ml / 分

検出: 240 nm

溶出液: メタノール / 水 (6 : 4, v / v) アイソクラティック

保持時間:

11107BD: 10.4分

11107BF: 9.1分

HPLC分析条件 (e5)

カラム: YMC Pack Ph A-402, ϕ 4.6mm \times 150mm (ワイエムシー社製)

温度: 40℃

流速: 1ml/分

検出: 240nm

溶出液: メタノール/水 (5:5, v/v) アイソクラティック

保持時間:

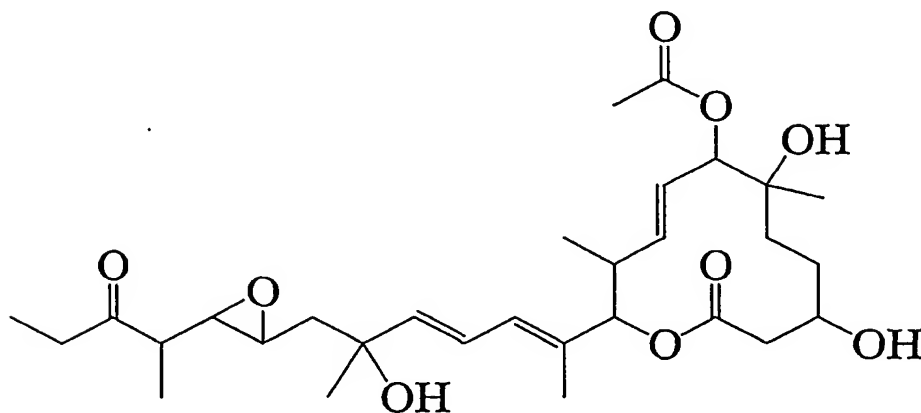
11107AY: 9.4分

[実施例A57] 11107AVの物理化学的性質

11107AVの物理化学的性質を以下に示した。11107AVは下記に示す構造であることが決定された。

1. 性状: 無色粉末
2. 分子量: 550, FAB-MS m/z 573 ($M+Na$)⁺
3. 分子式: $C_{30}H_{46}O_9$
4. 溶解性: ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶
5. 呈色反応: ヨード、硫酸に陽性
6. 赤外部吸収スペクトル (KBr) cm^{-1} : 3421, 2972, 1733, 1716, 1457, 1373, 1254, 1175
7. 1H -NMRスペクトル (CD_3OD , 600MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)):
0.92 (3H, d, $J=6.7$ Hz), 1.05 (3H, t, $J=7.2$ Hz),
1.17 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 1.23 (3H, s), 1.35-1.4

5 (5H, m), 1.55–1.72 (2H, m), 1.68 (1H, dd, $J=6.5, 14.2$ Hz), 1.82 (3H, d, $J=1.1$ Hz), 1.93 (1H, dd, $J=5.2, 14.2$ Hz), 2.10 (3H, s), 2.37 (1H, dq, $J=8.3, 7.2$ Hz), 2.56 (2H, m), 2.58–2.64 (3H, m), 2.80 (1H, dd, $J=2.2, 8.3$ Hz), 2.96 (1H, dt, $J=2.2, 5.2$ Hz), 3.83 (1H, m), 5.09 (1H, d, $J=9.7$ Hz), 5.10 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 5.61 (1H, dd, $J=9.9, 15.3$ Hz), 5.75 (1H, dd, $J=9.7, 15.3$ Hz), 5.91 (1H, d, $J=15.3$ Hz), 6.18 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 6.57 (1H, dd, $J=11.0, 15.3$ Hz)



11107AV

〔実施例A58〕 11107AWの物理化学的性質

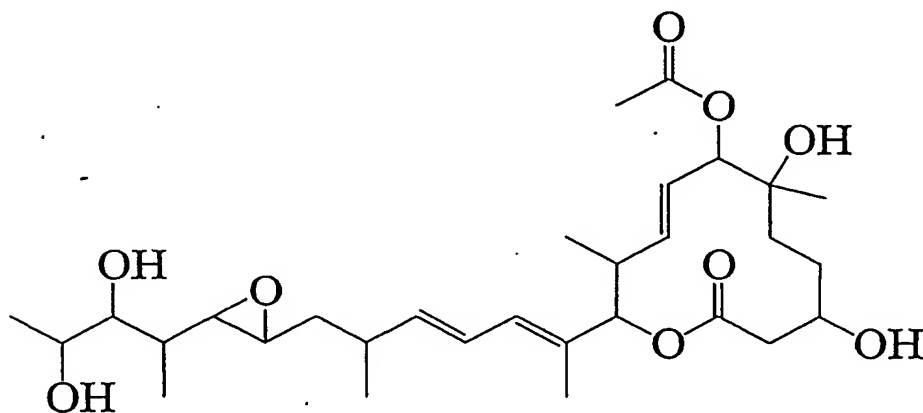
11107AWの物理化学的性質を以下に示した。11107AWは下記に示す構造であることが決定された。

1. 性状：無色粉末
2. 分子量：552, FAB-MS m/z 575 ($M+Na$)⁺
3. 分子式： $C_{30}H_{48}O_9$
4. 溶解性：ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶

5. 呈色反応：ヨード、硫酸に陽性

6. $^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CD_3OD , 500MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)):

0.92 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.97 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$),
 1.13 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.23 (3H, s), 1.24 (3H,
 d, $J=6.1\text{Hz}$), 1.38–1.46 (2H, m), 1.46–1.72 (5
 H, m), 1.79 (3H, d, $J=0.7\text{Hz}$), 2.10 (3H, s), 2.5
 2 (1H, m), 2.57 (2H, m), 2.61 (1H, m), 2.71 (1H,
 dd, $J=2.2, 8.5\text{Hz}$), 2.78 (1H, dt, $J=2.2, 5.9\text{Hz}$),
 3.46 (1H, dd, $J=4.2, 7.1\text{Hz}$), 3.72 (1H, dq,
 $J=7.1, 6.1\text{Hz}$), 3.82 (1H, m), 5.09 (2H, d, $J=10.0\text{Hz}$),
 5.60 (1H, dd, $J=9.8, 15.2\text{Hz}$), 5.70 (1H,
 dd, $J=8.3, 14.9\text{Hz}$), 5.74 (1H, dd, $J=9.8, 15.2\text{Hz}$),
 6.13 (1H, d, $J=10.6\text{Hz}$), 6.36 (1H, dd, $J=10.7, 14.9\text{Hz}$)

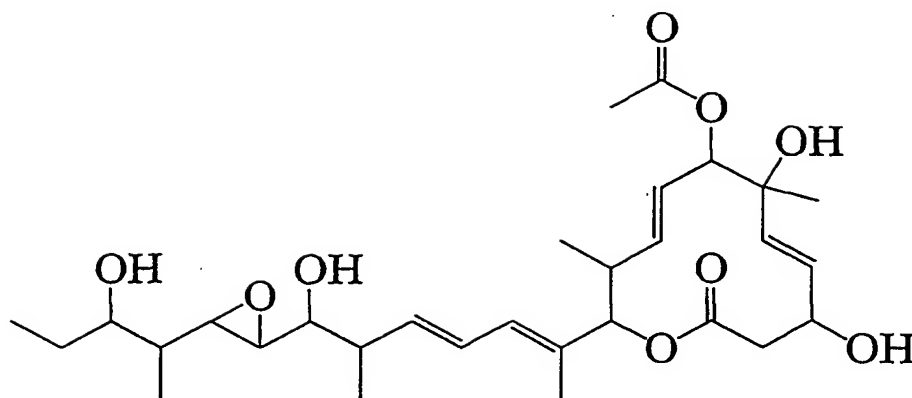


11107AW

〔実施例A59〕 11107AXの物理化学的性質

11107AXの物理化学的性質を以下に示した。11107AXは下記に示す構造であることが決定された。

1. 性状：無色粉末
2. 分子量：550, FAB-MS m/z 551 ($M+H$)⁺, 573 ($M+Na$)⁺
3. 分子式： $C_{30}H_{46}O_9$
4. 溶解性：ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶
5. 呈色反応：ヨード、硫酸に陽性
6. 1H -NMRスペクトル (CD_3OD , 600MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)):
0.85 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 0.93 (3H, d, $J=7.0$ Hz),
0.98 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.17 (3H, d, $J=6.7$ Hz),
1.25 (1H, m), 1.30 (3H, s), 1.47-1.60 (2H, m),
1.77 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.45-2.52 (2H, m),
2.57 (1H, dd, $J=2.5, 13.1$ Hz), 2.67 (1H, dd, $J=5.8, 13.1$ Hz),
2.77 (1H, dd, $J=2.2, 6.7$ Hz), 2.86 (1H, dd, $J=2.2, 8.3$ Hz),
3.12 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 3.56 (1H, dt, $J=8.4, 4.3$ Hz), 4.56 (1H, m),
5.00 (1H, d, $J=10.7$ Hz), 5.03 (1H, d, $J=9.4$ Hz),
5.34 (1H, dd, $J=9.7, 15.1$ Hz), 5.56 (1H, dd, $J=9.4, 15.1$ Hz),
5.63 (1H, dd, $J=2.0, 15.7$ Hz),
5.73 (1H, dd, $J=8.6, 14.9$ Hz), 5.82 (1H, dd, $J=3.1, 15.7$ Hz),
6.08 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 6.39 (1H, dd, $J=10.6, 14.9$ Hz)



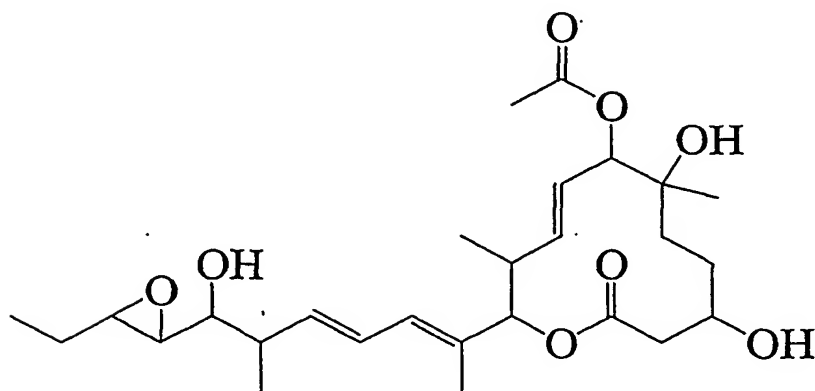
11107AX

[実施例A60] 11107AYの物理化学的性質

11107AYの物理化学的性質を以下に示した。11107AYは下記に示す構造であることが決定された。

1. 性状：無色粉末
2. 分子量：494, FAB-MS m/z 495 ($M+H$)⁺, 517 ($M+Na$)⁺
3. 分子式： $C_{27}H_{42}O_8$
4. 溶解性：ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶
5. 呈色反応：ヨード、硫酸に陽性
6. 赤外部吸収スペクトル (KBr) cm^{-1} : 3405, 2973, 1733, 1716, 1457, 1374, 1257, 1176
7. 1H -NMRスペクトル (CD_3OD , 600MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)):
 0.92 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 0.97 (3H, t, $J=7.6$ Hz),
 1.16 (3H, d, $J=6.7$ Hz), 1.23 (3H, s), 1.37-1.43 (2H, m), 1.50-1.59 (2H, m), 1.59-1.70 (2H, m),
 1.79 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.46 (1H, ddq, $J=8$).

1, 8.6, 6.7 Hz), 2.56 (2H, m), 2.61 (1H, ddq, $J=9.7, 11.5, 6.8$ Hz), 2.73 (1H, dd, $J=2.3, 7.0$ Hz), 2.81 (1H, dt, $J=2.3, 5.4$ Hz), 3.07 (1H, dd, $J=7.0, 8.1$ Hz), 3.83 (1H, m), 5.085 (1H, d, $J=11.5$ Hz), 5.086 (1H, d, $J=9.7$ Hz), 5.61 (1H, dd, $J=9.7, 15.3$ Hz), 5.70 (1H, dd, $J=8.6, 15.1$ Hz), 5.74 (1H, dd, $J=9.7, 15.3$ Hz), 6.14 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 6.40 (1H, dd, $J=10.8, 15.1$ Hz)



11107AY

[実施例A61] 11107AZの物理化学的性質

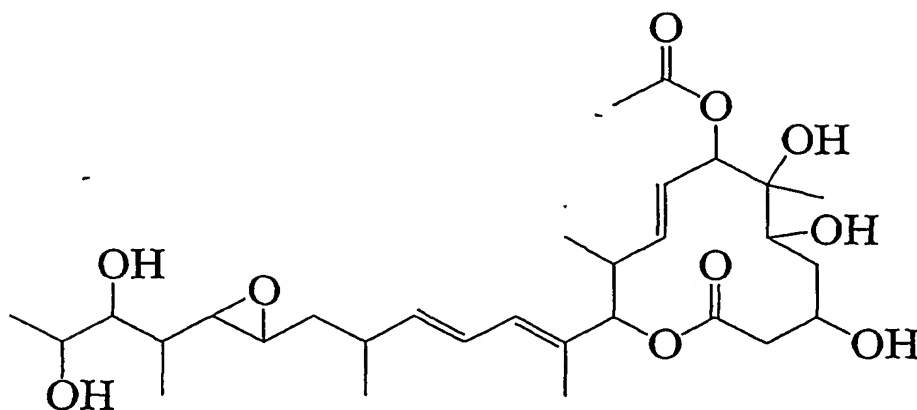
11107AZの物理化学的性質を以下に示した。11107AZは下記に示す構造であることが決定された。

1. 性状：無色粉末
2. 分子量：568, FAB-MS m/z 569 ($M+H$)⁺, 591 ($M+Na$)⁺
3. 分子式：C₃₀H₄₈O₁₀
4. 溶解性：ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶
5. 呈色反応：ヨード、硫酸に陽性

6. 赤外部吸収スペクトル (KBr) cm^{-1} : 2970, 1732, 1715, 1455, 1383, 1259, 1181

7. ^1H -NMRスペクトル (CD_3OD , 500MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)):

0.87 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.93 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$),
 1.09 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.11 (3H, s), 1.20 (3H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 1.42-1.68 (5H, m), 1.76 (3H, s),
 2.06 (3H, s), 2.45-2.65 (4H, m), 2.67 (1H, dd, $J=2.4, 8.3\text{Hz}$), 2.75 (1H, dt, $J=2.4, 5.9\text{Hz}$), 3.42 (1H, dd, $J=4.4, 7.3\text{Hz}$), 3.53 (1H, dd, $J=2.0, 11.7\text{Hz}$), 3.68 (1H, dq, $J=7.3, 5.9\text{Hz}$), 4.15 (1H, m), 5.06 (1H, d, $J=9.8\text{Hz}$), 5.09 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.53 (1H, dd, $J=10.3, 15.1\text{Hz}$), 5.67 (2H, m), 6.09 (1H, d, $J=10.7\text{Hz}$), 6.33 (1H, dd, $J=10.7, 15.1\text{Hz}$)



11107AZ

[実施例A62] 11107BAの物理化学的性質

11107BAの物理化学的性質を以下に示した。11107BAは下記に示す構造であることが決定された。

1. 性状: 無色粉末

2. 分子量: 552, FAB-MS m/z 553 ($M+H$)⁺, 575 ($M+Na$)⁺

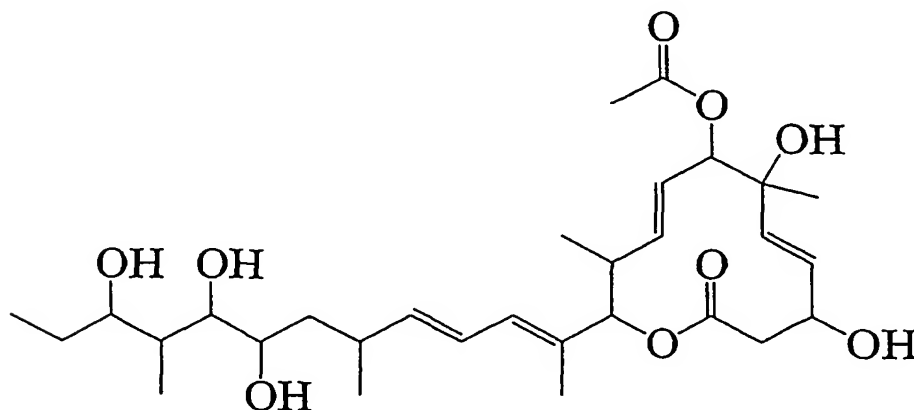
3. 分子式: $C_{30}H_{48}O_9$

4. 溶解性: ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶

5. 呈色反応: ヨード、硫酸に陽性

6. 1H -NMRスペクトル (CD_3OD , 600MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)):

0.85 (3H, d, $J=6.7$ Hz), 0.93 (3H, d, $J=7.0$ Hz),
 0.97 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.10 (3H, d, $J=6.8$ Hz),
 1.30 (3H, s), 1.37 (1H, m), 1.50–1.60 (2H, m),
 1.75 (1H, m), 1.77 (3H, s), 1.94 (1H, m), 2.12 (3H, s),
 2.48 (1H, m), 2.55–2.64 (2H, m), 2.68 (1H, dd, $J=5.9, 13.5$ Hz),
 3.50 (2H, m), 3.61 (1H, m), 4.58 (1H, m),
 5.01 (1H, d, $J=10.4$ Hz), 5.03 (1H, d, $J=9.7$ Hz),
 5.34 (1H, dd, $J=9.9, 15.1$ Hz), 5.56 (1H, dd, $J=9.4, 15.3$ Hz),
 5.63 (2H, m), 5.82 (1H, dd, $J=2.9, 15.5$ Hz),
 6.08 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 6.36 (1H, dd, $J=10.6, 14.7$ Hz)

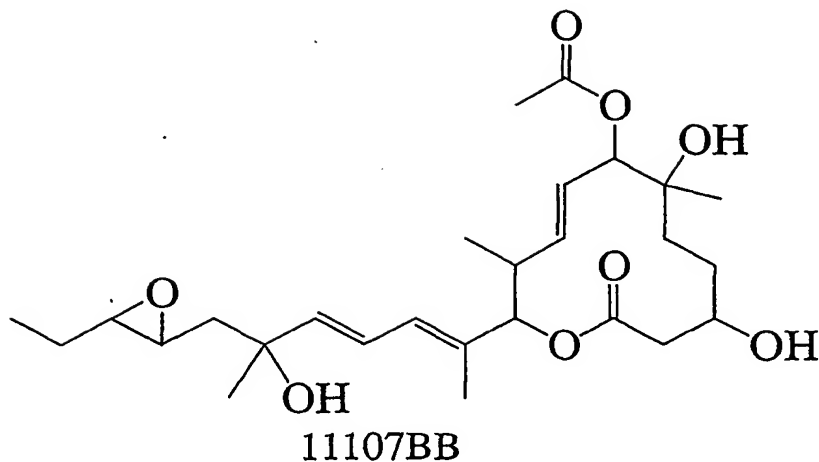


11107BA

[実施例A63] 11107BBの物理化学的性質

11107BBの物理化学的性質を以下に示した。11107BBは下記に示す構造であることが決定された。

1. 性状：無色粉末
2. 分子量：494, FAB-MS m/z 517 ($M+Na$)⁺
3. 分子式： $C_{27}H_{42}O_8$
4. 溶解性：ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶
5. 呈色反応：ヨード、硫酸に陽性
6. 1H -NMRスペクトル (CD_3OD , 600MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)):
0.92 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 0.99 (3H, t, $J=7.6$ Hz),
1.23 (3H, s), 1.32-1.50 (5H, m), 1.52-1.58 (2H, m), 1.58-1.72 (3H, m), 1.82 (3H, d, $J=0.9$ Hz),
1.87 (1H, dd, $J=5.8, 14.0$ Hz), 2.10 (3H, s), 2.57 (2H, m), 2.62 (1H, m), 2.69 (1H, dt, $J=2.3, 5.6$ Hz), 2.90 (1H, dt, $J=2.3, 5.8$ Hz), 3.83 (1H, m),
5.09 (1H, d, $J=9.7$ Hz), 5.10 (1H, d, $J=9.9$ Hz),
5.61 (1H, dd, $J=9.7, 15.3$ Hz), 5.75 (1H, dd, $J=9.7, 15.3$ Hz), 5.91 (1H, d, $J=15.3$ Hz), 6.18 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 6.57 (1H, dd, $J=11.0, 15.3$ Hz)

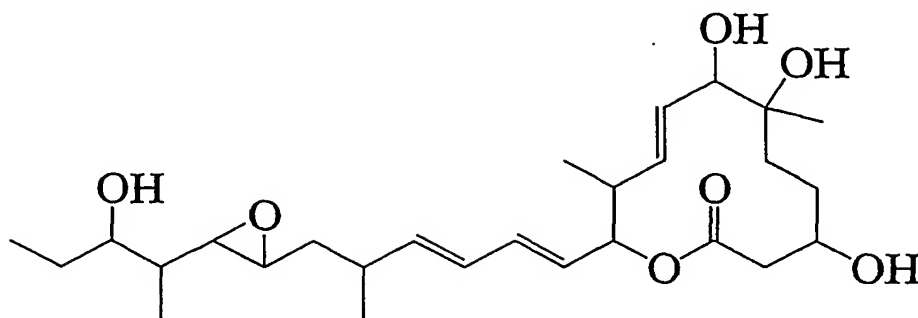


[実施例A64] 11107BDの物理化学的性質

11107BDの物理化学的性質を以下に示した。11107BDは下記に示す構造であることが決定された。

1. 性状：無色粉末
2. 分子量：480, FAB-MS m/z 503 ($M+Na$)⁺
3. 分子式： $C_{27}H_{44}O_7$
4. 溶解性：ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶
5. 呈色反応：ヨード、硫酸に陽性
6. 1H -NMRスペクトル (CD_3OD , 500MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)):
 0.91 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 0.94 (3H, t, $J=7.3$ Hz),
 0.98 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 1.08 (3H, d, $J=6.8$ Hz),
 1.22 (1H, m), 1.26 (3H, s), 1.30-1.40 (2H, m),
 1.43-1.65 (6H, m), 2.37 (1H, m), 2.44 (1H, m),
 2.52 (2H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.4, 8.3$ Hz), 2.72 (1H, dt, $J=2.4, 5.9$ Hz), 3.52 (1H, m), 3.70 (1H, d, $J=9.8$ Hz), 3.77 (1H, m), 5.08 (1H, dd, $J=8.8, 10.3$ Hz), 5.38 (1H, dd, $J=9.8, 15.1$ Hz), 5.5

3 (1H, dd, $J=8.3, 15.1$ Hz), 5.69 (2H, m), 6.10 (1H, dd, $J=10.3, 15.1$ Hz), 6.28 (1H, dd, $J=10.3, 15.1$ Hz)



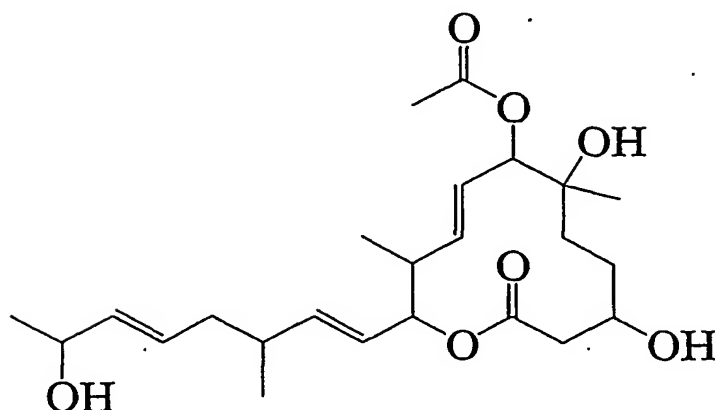
11107BD

〔実施例A65〕 11107BEの物理化学的性質

11107BEの物理化学的性質を以下に示した。11107BEは下記に示す構造であることが決定された。

1. 性状：無色粉末
2. 分子量：438, FAB-MS m/z 461 ($M+Na$)⁺, 439 ($M+H$)⁺, 437 ($M-H$)⁻
3. 分子式：C₂₄H₃₈O₇
4. 溶解性：ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶
5. 呈色反応：ヨード、硫酸に陽性
6. 紫外吸収スペクトル（メタノール）：末端吸収
7. 赤外吸収スペクトル (KBr) cm^{-1} : 3447, 2970, 1734, 1717, 1457, 1374, 1259, 1174
8. ¹H-NMRスペクトル (CD₃OD, 500MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)):
 0.96 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 1.00 (3H, d, $J=6.8$ Hz),
 1.18 (3H, s), 1.19 (3H, d, $J=7.3$ Hz), 1.28–1.44 (2H, m), 1.53–1.66 (2H, m), 2.03–2.07 (5H, m),

2. 24 (1H, m), 2. 33 (1H, m), 2. 52 (2H, d, $J=3.9$ Hz), 3. 78 (1H, m), 4. 17 (1H, m), 5. 037 (1H, d, $J=9.8$ Hz), 5. 042 (1H, dd, $J=8.3, 10.3$ Hz), 5. 35 (1H, dd, $J=7.8, 15.1$ Hz), 5. 48 (1H, dd, $J=6.4, 15.6$ Hz), 5. 56 (2H, m), 5. 66 (1H, dd, $J=9.8, 15.1$ Hz), 5. 70 (1H, dd, $J=7.3, 15.1$ Hz)



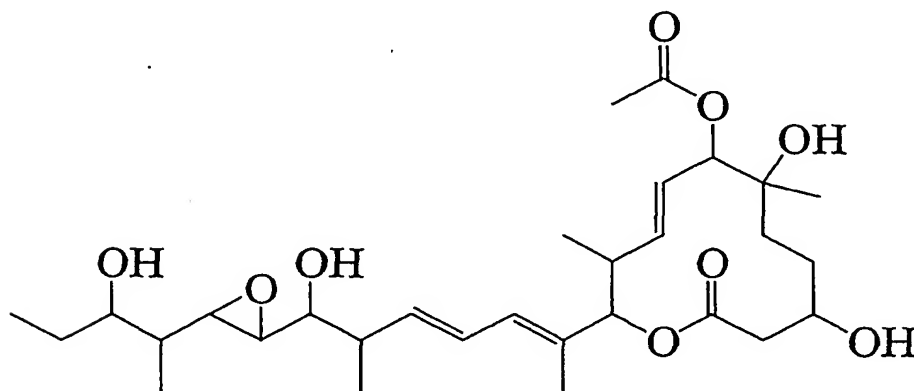
11107BE

〔実施例A66〕 11107BFの物理化学的性質

11107BFの物理化学的性質を以下に示した。11107BFは下記に示す構造であることが決定された。なお、本化合物は11107Pの17位水酸基の立体異性体である。

1. 性状: 無色粉末
2. 分子量: 552, FAB-MS m/z 553 ($M+H$)⁺, 575 ($M+Na$)⁺
3. 分子式: $C_{30}H_{48}O_9$
4. 溶解性: ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶
5. 呈色反応: ヨード、硫酸に陽性
6. 1H -NMRスペクトル (CD_3OD , 500MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)):

0.88 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 0.93 (3H, d, $J=6.8$ Hz),
 0.95 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.14 (3H, d, $J=6.8$ Hz),
 1.19 (3H, s), 1.24 (1H, m), 1.34–1.44 (2H, m),
 1.44–1.66 (4H, m), 1.75 (3H, s), 2.06 (3H, s),
 2.47–2.60 (4H, m), 2.73 (1H, dd, $J=2.4, 4.9$ Hz),
 2.92 (1H, dd, $J=2.0, 8.3$ Hz), 3.39 (1H, dd,
 $J=4.4, 4.9$ Hz), 3.53 (1H, dt, $J=8.8, 4.4$ Hz), 3.
 78 (1H, m), 5.05 (2H, d, $J=10.3$ Hz), 5.57 (1H, d
 d, $J=9.8, 15.1$ Hz), 5.70 (1H, dd, $J=9.8, 15.1$
 Hz), 5.81 (1H, dd, $J=8.1, 15.1$ Hz), 6.11 (1H, d,
 $J=11.2$ Hz), 6.36 (1H, dd, $J=11.2, 15.1$ Hz)



11107BF

[実施例A67] 11107BGの物理化学的性質

11107BGの物理化学的性質を以下に示した。11107BGは下記に示す構造であることが決定された。

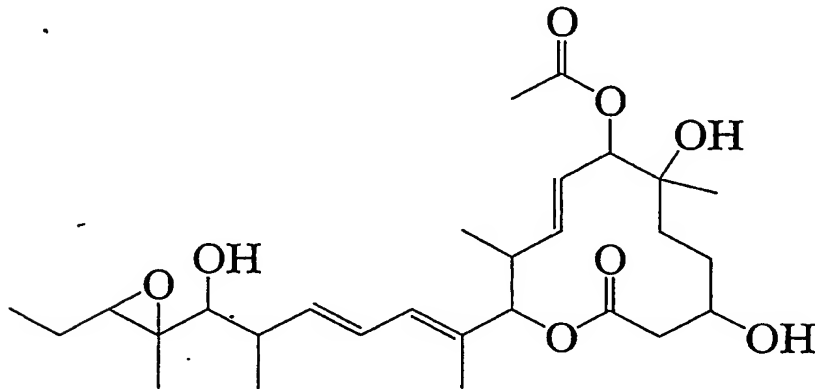
1. 性状：無色粉末
2. 分子量：508, FAB-MS m/z 509 ($M+H$)⁺, 531 ($M+Na$)⁺
3. 分子式：C₂₈H₄₄O₈
4. 溶解性：ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水

に難溶

5. 呈色反応：ヨード、硫酸に陽性

6. $^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CD_3OD , 600 MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)):

0.91 (3H, d, $J=6.7$ Hz), 0.96 (3H, t, $J=7.6$ Hz),
1.15 (3H, d, $J=6.7$ Hz), 1.23 (3H, s), 1.27 (3H, s),
1.37–1.47 (3H, m), 1.53–1.70 (3H, m), 1.79 (3H, s),
2.06 (3H, s), 2.39 (1H, ddq, $J=9.5, 9.9, 6.7$ Hz),
2.56 (2H, m), 2.61 (1H, ddq, $J=9.7, 10.3, 6.7$ Hz),
2.73 (1H, t, $J=6.3$ Hz), 2.84 (1H, d, $J=9.9$ Hz),
3.83 (1H, m), 5.07 (1H, d, $J=10.3$ Hz), 5.09 (1H, d, $J=9.7$ Hz),
5.60 (2H, m), 5.74 (1H, dd, $J=9.7, 15.3$ Hz), 6.11 (1H, d, $J=10.8$ Hz),
6.36 (1H, dd, $J=10.8, 15.1$ Hz)



11107BG

[実施例A68] Mer-11107の変異株の取得

本発見者らは、ストレプトマイセス・エスピー・エムイーアール・11107 (Streptomyces sp. Mer-11107、受託番号 FERM BP-7812) をトリス・マレイン酸緩衝液 (pH6.0) 中でN-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジンによる変異処理 (100 $\mu\text{g/ml}$ 、28℃、1時間) を行い、次いでイースト・麦芽寒天培地上に塗布し、孢子

を形成させた。得られた胞子を分取し、その一部を希釈してイースト・麦芽寒天培地上に塗抹し、コロニーを形成させた。各コロニーから菌体を分取し、2mlの種母培地（グルコース2%、大豆粉（エスサンミート、味の素社製）1%、酵母エキス（オリエンタル酵母工業社製）0.5%、塩化ナトリウム0.25%、炭酸カルシウム0.32%、pH6.8）を入れた15ml試験管に接種し、25℃で3日間振とう培養した。さらに培養物の一部を2mlの生産培地（可溶性澱粉7%、グルテンミール0.8%、ファルマメディア0.8%、炭酸カルシウム0.1%、pH6.8）に植え継ぎ、25℃で4日間培養した（尚、残りの種母は凍結して保存した）。培養物を酢酸エチルで抽出し、TLC（Merck5717、アセトン：トルエン＝1：1、リンモリブデン酸発色）で分析し、11107B物質（Rf:約0.5）以外のスポットが現れる3菌株、A-1532、A-1533 および A-1534 株を選択した。これら菌株はそれぞれ、上記国際寄託機関に受託番号 FERM BP-7849、FERM BP-7850 および FERM BP-7851 として寄託している。

〔実施例A69〕 A-1532 株の培養

A-1532の凍結種母を融解し、この種母0.2mlを20mlの種母培地（グルコース2%、大豆粉（エスサンミート 味の素社製）1%、酵母エキス（オリエンタル酵母工業社製）0.5%、塩化ナトリウム0.25%、炭酸カルシウム0.32%、pH6.8）を入れた250ml容の三角フラスコに接種し、25℃で3日間振とう機上で培養して種母培養液を得た。この種母培養液0.6mlを60mlの生産培地（可溶性澱粉5%、グルコース1%、グルテンミール1%、ファルマメディア2%、炭酸カルシウム0.1%、pH6.8）を入れた500ml容の三角フラスコに接種し、25℃で4日間振とう機上で培養して培養液を得た。

〔実施例A70〕 11107BHの精製

培養液（100ml）を酢酸エチル（100ml）にて抽出後、酢酸エチル層を濃縮乾固し、80mgの粗活性画分を得た。得られた粗活性画分を先に記した分取条件（G）で分取高速液体クロマトグラフィー（HPLC）に付し、11107BH溶液を得た後、溶媒を留去することにより11107BH（10.7mg）を得た。

HPLC分取条件（G）

カラム：CAPCELL PAK C18 UG120, ϕ 30mm \times 250mm (資生堂社製)

流速：20ml/分

検出：240nm

溶出液：アセトニトリル/水 (4:6, v/v) アイソクラティック

下記のHPLC分析条件にて分析を行った場合の上記化合物の保持時間を示す。

HPLC分析条件 (g)

カラム：CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 4.6mm \times 250mm (資生堂社製)

温度：40℃

流速：1ml/分

検出：240nm

溶出液：アセトニトリル/水 (4:6, v/v) アイソクラティック

保持時間：

11107BH: 19.6分

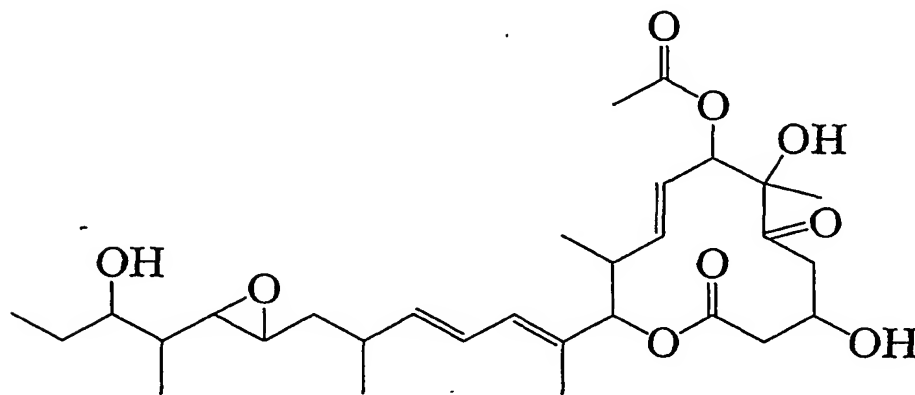
[実施例A71] 11107BHの物理化学的性質

11107BHの物理化学的性質を以下に示した。11107BHは下記に示す構造であることが決定された。

1. 性状：無色粉末
2. 分子量：550, FAB-MS m/z 573 ($M+Na$)⁺, 549 ($M-H$)⁻
3. 分子式：C₃₀H₄₆O₉
4. 溶解性：ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶
5. 呈色反応：ヨード、硫酸に陽性
6. 赤外線吸収スペクトル：3470, 2966, 1733, 1716, 1457, 1373, 1242, 1187
7. ¹H-NMRスペクトル (CD₃OD, 400MHz): δ ppm (積分, 多

重度, 結合定数 J (Hz)):

0.83 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 0.89 (3H, d, $J=7.0$ Hz),
 0.93 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.07 (3H, d, $J=6.6$ Hz),
 1.16–1.21 (1H, m), 1.32 (3H, s), 1.42–1.66 (4
 H, m), 1.71 (3H, d, $J=1.1$ Hz), 2.08 (3H, s), 2.3
 9–2.46 (2H, m), 2.60 (1H, dd, $J=5.4, 15.0$ Hz),
 2.65 (1H, dd, $J=2.2, 8.1$ Hz), 2.71 (1H, dt, $J=$
 2.2, 5.9 Hz), 2.75 (1H, dd, $J=9.2, 18.0$ Hz), 2.
 76 (1H, dd, $J=3.3, 15.0$ Hz), 3.08 (1H, dd, $J=3.$
 3, 18.0 Hz), 3.51 (1H, dt, $J=8.8, 4.8$ Hz), 4.26
 –4.33 (1H, m), 5.02 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 5.47 (1
 H, d, $J=9.5$ Hz), 5.49 (1H, dd, $J=9.5, 15.0$ Hz),
 5.60–5.68 (2H, m), 6.06 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 6.
 31 (1H, dd, $J=11.0, 15.0$ Hz)



11107BH

[実施例A72] A-1533株の培養

A-1533の凍結種母0.2mlを20mlの種母培地(グルコース2%、大豆粉(エスサンミート 味の素社製)1%、酵母エキス(オリエンタル酵母工業社製)0.5%、塩化ナトリウム0.25%、炭酸カルシウム0.32%、pH6.8)を入れた250ml容の三角フラスコに接種し、25℃で3日間振とう機上で

培養して種母培養液を得た。この種母培養液0.6mlを60mlの生産培地（可溶性澱粉5%、グルコース1%、グルテンミール1%、ファルマメディア2%、炭酸カルシウム0.1%、pH6.8）を入れた500ml容の三角フラスコに接種し、25℃で4日間振とう機上で培養して培養液を得た。

〔実施例A73〕11107BIの精製

培養液（100ml）を酢酸エチル（100ml）にて抽出後、酢酸エチル層を濃縮乾固し、60mgの粗活性画分を得た。得られた粗活性画分を先に記した分取条件（H）で分取高速液体クロマトグラフィー（HPLC）に付し、11107BI溶液を得た後、溶媒を留去することにより11107BI（7.1mg）を得た。

HPLC分取条件（H）

カラム：CAPCELL PAK C18 UG120, ϕ 30mm×250mm
（資生堂社製）

温度：室温

流速：20ml/分

検出：240nm

溶出液：アセトニトリル/水（5：5, v/v）アイソクラティック

下記のHPLC分析条件にて分析を行った場合の上記化合物の保持時間を示す。

HPLC分析条件（h）

カラム：CAPCELL PAK C18 SG120, ϕ 4.6mm×250mm
（資生堂社製）

温度：40℃

流速：1ml/分

検出：240nm

溶出液：アセトニトリル/水（4：6, v/v）アイソクラティック

保持時間：

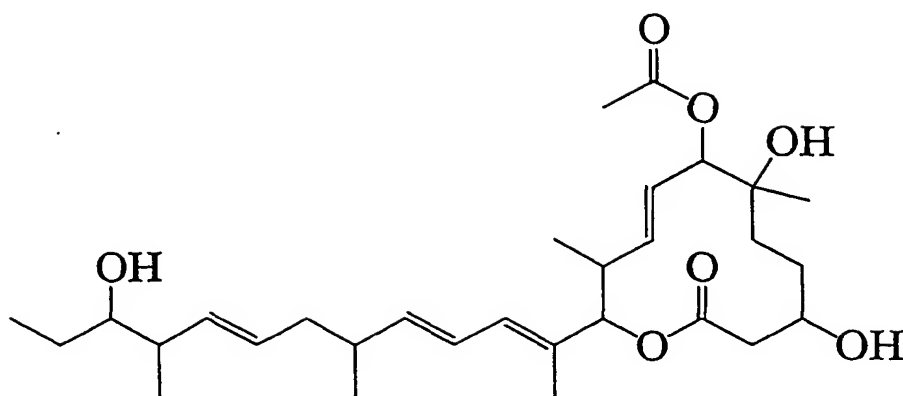
11107BI：56.7分

〔実施例A74〕11107BIの物理化学的性質

11107BIの物理化学的性質を以下に示した。11107BIは下記に示す構

造であることが決定された。

1. 性状：無色粉末
2. 分子量：520, FAB-MS m/z 543 ($M+Na$)⁺, 519 ($M-H$)⁻
3. 分子式： $C_{30}H_{48}O_7$
4. 溶解性：ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶
5. 呈色反応：ヨード、硫酸に陽性
6. 赤外線吸収スペクトル：3470, 2962, 1733, 1716, 1457, 1373, 1244, 1176
7. 1H -NMRスペクトル (CD_3OD , 400MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)):
0.87 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 0.92 (3H, t, $J=7.3$ Hz),
0.98 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.01 (3H, d, $J=6.6$ Hz),
1.18 (3H, s), 1.26-1.39 (3H, m), 1.50-1.62 (3H, m),
1.73 (3H, d, $J=1.1$ Hz), 2.00-2.06 (2H, m),
2.06 (3H, s), 2.08-2.13 (1H, m), 2.24-2.30 (1H, m),
2.52 (2H, d, $J=3.7$ Hz), 2.54-2.57 (1H, m),
3.19 (1H, dt, $J=3.3, 8.4$ Hz), 3.75-3.80 (1H, m),
5.04 (2H, d, $J=9.9$ Hz), 5.32 (1H, dd, $J=7.7, 15.4$ Hz),
5.39 (1H, dd, $J=6.2, 15.4$ Hz), 5.56 (1H, dd, $J=9.9, 15.0$ Hz),
5.64 (1H, dd, $J=8.0, 15.0$ Hz), 5.69 (1H, dd, $J=9.9, 15.0$ Hz),
6.06 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 6.21 (1H, dd, $J=11.0, 15.0$ Hz)



11107BI

〔実施例A75〕 A-1534株の培養

A-1534の凍結種母を融解し、この凍結種母0.2mlを20mlの種母培地（グルコース2%、大豆粉（エスサンミート味の素社製）1%、酵母エキス（オリエント酵母工業社製）0.5%、塩化ナトリウム0.25%、炭酸カルシウム0.32%、pH6.8）を入れた250ml容の三角フラスコに接種し、25℃で3日間振とう機上で培養して種母培養液を得た。この種母培養液0.6mlを60mlの本培養培地（可溶性澱粉5%、グルコース1%、グルテンミール1%、ファルマメディア2%、炭酸カルシウム0.1%、pH6.8）を入れた500ml容の三角フラスコに接種し、25℃で4日間振とう機上で培養して培養液を得た。

〔実施例A76〕 11107BJの精製

培養液（100ml）を酢酸エチル（100ml）にて抽出後、酢酸エチル層を濃縮乾固し、86mgの粗活性画分を得た。得られた粗活性画分を下記分取条件（I）で分取高速液体クロマトグラフィー（HPLC）に付し、11107BJ溶液を得た後、溶媒を留去することにより11107BJ（3.0mg）を得た。

HPLC分取条件（I）

カラム：CAPCELL PAK C18 UG120, ϕ 30mm×250mm
（資生堂社製）

流速：20ml/分

検出：240nm

溶出液：アセトニトリル/水（5：5, v/v）アイソクラティック

下記のHPLC分析条件にて分析を行った場合の上記化合物の保持時間を示す。

HPLC分析条件 (i)

カラム：CAPCELL PAK C18 SG120, $\phi 4.6\text{ mm} \times 250\text{ mm}$ (資生堂社製)

温度：40℃

流速：1ml/分

検出：240 nm

溶出液：アセトニトリル/水 (4 : 6, v/v) アイソクラティック

保持時間：

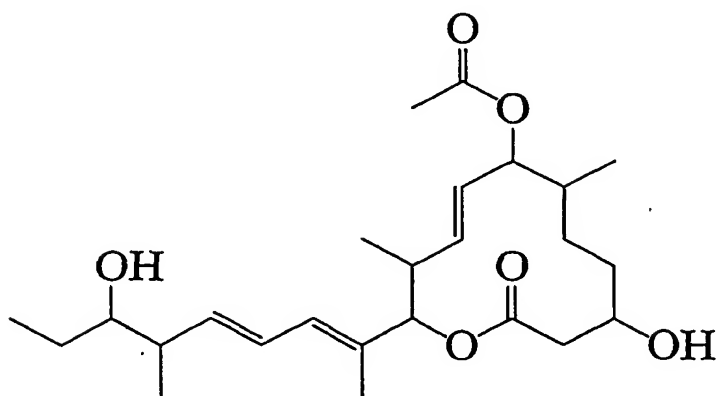
11107BJ : 54.9分

[実施例A77] 11107BJの物理化学的性質

11107BJの物理化学的性質を以下に示した。11107BJは下記に示す構造であることが決定された。

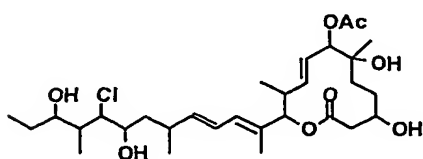
1. 性状：無色粉末
2. 分子量：436, FAB-MS m/z 459 ($M+Na$)⁺, 435 ($M-H$)⁻
3. 分子式： $C_{25}H_{40}O_6$
4. 溶解性：ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶
5. 呈色反応：ヨード、硫酸に陽性
6. ¹H-NMRスペクトル (CD_3OD , 400MHz) : δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)) :
0.87 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$),
0.97 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.04 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$),
1.26-1.38 (3H, m), 1.49-1.66 (3H, m), 1.73 (3H, d, $J=1.1\text{ Hz}$), 1.89-1.92 (1H, m), 2.00 (3H, s),
2.23-2.28 (1H, m), 2.43 (1H, dd, $J=5.1, 13.8\text{ Hz}$), 2.51-2.56 (1H, m), 2.56 (1H, dd, $J=3.3, 1$

3. 8 Hz), 3. 25–3. 29 (1H, m), 3. 75–3. 80 (1H, m),
 4. 91 (1H, t, $J=9.2$ Hz), 5. 02 (1H, d, $J=10.6$ Hz),
 5. 42 (1H, dd, $J=9.2, 15.0$ Hz), 5. 49 (1H, dd, $J=9.2, 15.0$ Hz), 5. 69 (1H, dd, $J=8.4, 15.0$ Hz),
 6. 08 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 6. 28 (1H, dd, $J=11.0, 15.0$ Hz)

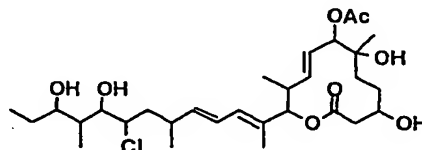


11107BJ

[実施例B1] (8E, 12E, 14E)–7–アセトキシ–19–クロロ–3, 6, 18, 21–テトラヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチルトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物B1–1) および (8E, 12E, 14E)–7–アセトキシ–18–クロロ–3, 6, 19, 21–テトラヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチルトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物B1–2)



化合物B1–1



化合物B1–2

(8E, 12E, 14E)-7-アセトキシ-3, 6, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (18.0mg, 33.5 μ mol) をDME (0.2mL) に溶解し、-20℃に冷却後4M HCl in dioxane (17.0 μ L, 68.0 μ mol) を加え4時間攪拌した。反応液に炭酸カリウム (10.5mg, 76.0 μ mol) およびトルエン (1mL) を加え、室温まで昇温し濃縮した。得られた粗生成物を preparative HPLC (SHISEIDO Capcell pak C18, 10mm I.D. \times 250mm, アセトニトリル:水=40:60, 4.0mL/min) にて精製し表記化合物B1-1 (3.0mg, 5.2 μ mol, 15.6%) および化合物B1-2 (10.8mg, 18.8 μ mol, 56.2%) をそれぞれ無色油状物として得た。

化合物B1-1

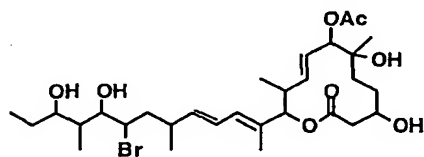
$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.95 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.02 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.05 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.18 (3H, s), 1.30-1.46 (4H, m), 1.52-1.66 (3H, m), 1.74 (3H, s), 1.80 (1H, br t, $J=11\text{Hz}$), 2.05 (3H, s), 2.05-2.11 (1H, m), 2.52 (2H, d, $J=4\text{Hz}$), 2.48-2.61 (2H, m), 3.35-3.42 (1H, m), 3.65 (1H, br t, $J=8\text{Hz}$), 3.74-3.80 (1H, m), 3.84 (1H, dd, $J=4, 8\text{Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.05 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.58 (1H, dd, $J=9, 15\text{Hz}$), 5.69 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 6.33 (1H, dd, $J=11, 15\text{Hz}$); FAB-MS m/z 573 ($M+H$) $^+$.

化合物B1-2

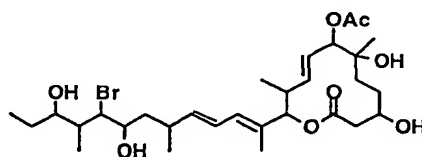
^1H -NMR Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.87 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.91 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.05 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.18 (3H, s), 1.32–1.47 (3H, m), 1.49–1.65 (3H, m), 1.74 (3H, s), 1.76–1.81 (2H, m), 1.82–1.90 (1H, m), 2.05 (3H, s), 2.52 (2H, d, $J=4\text{Hz}$), 2.52–2.63 (2H, m), 3.68 (1H, dd, $J=6, 6\text{Hz}$), 3.74–3.80 (1H, m), 3.89 (1H, dq, $J=2, 6\text{Hz}$), 4.12 (1H, dt, $J=5, 9\text{Hz}$), 5.037 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.039 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.69 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.74 (1H, dd, $J=7, 15\text{Hz}$), 6.08 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 6.29 (1H, dd, $J=11, 15\text{Hz}$); FAB-MS m/z 573 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例B2] (8E, 12E, 14E)–7–アセトキシ–18–ブロモ–3, 6, 19, 21–テトラヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチルトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物B2–1) および (8E, 12E, 14E)–7–アセトキシ–19–ブロモ–3, 6, 18, 21–テトラヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチルトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物B2–2)

化合物B2–1



化合物B2–2



(8E, 12E, 14E)–7–アセトキシ–3, 6, 21–トリヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (18.6mg, 34.7 μmol) をDME (0.2

mL) に溶解し、 -20°C に冷却後 47% HBr ($13\mu\text{L}$, $75.5\mu\text{mol}$) を加え 20 時間攪拌した。反応液に炭酸カリウム (10.5mg , $76.0\mu\text{mol}$) およびトルエン (1mL) を加え、室温まで昇温した後濃縮した。得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィー (MERCK Silicagel 60 F254, 0.5mm , 展開液; クロロホルム: メタノール = 20:1) にて精製し、表記化合物 B2-1 (8.8mg , $14.3\mu\text{mol}$, 41.1%) および化合物 B2-2 (4.8mg , $7.8\mu\text{mol}$, 22.4%) をそれぞれ無色油状物として得た。

化合物 B2-1

^1H -NMR Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.87 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.04 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.18 (3H, s), 1.33–1.45 (3H, m), 1.48–1.64 (3H, m), 1.74 (3H, s), 1.75–1.83 (1H, m), 1.87–1.96 (2H, m), 2.05 (3H, s), 2.50–2.63 (2H, m), 2.52 (2H, d, $J=4\text{Hz}$), 3.74–3.82 (1H, m), 3.79 (1H, dd, $J=5, 7\text{Hz}$), 3.88 (1H, ddd, $J=2, 6, 8\text{Hz}$), 4.27 (1H, ddd, $J=3, 5, 11\text{Hz}$), 5.04 (2H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.69 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.75 (1H, dd, $J=8, 15\text{Hz}$), 6.08 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 6.29 (1H, dd, $J=11, 15\text{Hz}$); FAB-MS m/z 616 (M) $^{+}$.

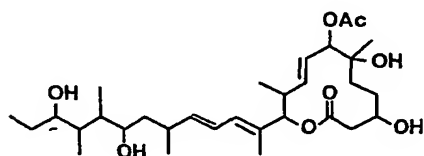
化合物 B2-2

^1H -NMR Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.95 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.05 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.18 (3H, s), 1.30–1.47 (4H, m), 1.55–1.66 (3H, m), 1.74 (3H, d, $J=0.7\text{Hz}$), 1.82–1.96 (1H, m), 1.95–2.03 (1H, m), 2.05 (3H, s), 2.52 (2H, d,

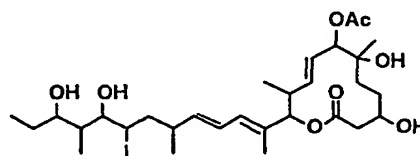
$J=4\text{ Hz}$), 2.45–2.62 (2H, m), 3.38 (1H, dt, $J=3, 8\text{ Hz}$), 3.68 (1H, brt, $J=8\text{ Hz}$), 3.74–3.80 (1H, m), 3.96 (1H, dd, $J=4, 8\text{ Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=10\text{ Hz}$), 5.05 (1H, d, $J=11\text{ Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=10, 15\text{ Hz}$), 5.59 (1H, dd, $J=9, 15\text{ Hz}$), 5.69 (1H, dd, $J=10, 15\text{ Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=11\text{ Hz}$), 6.33 (1H, dd, $J=11, 15\text{ Hz}$); FAB-MS m/z 617 ($M+H$)⁺.

[実施例B3] (8E, 12E, 14E)–7–アセトキシ–3, 6, 18, 21–テトラヒドロキシ–19–ヨード–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチルトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物B3–1) および (8E, 12E, 14E)–7–アセトキシ–3, 6, 19, 21–テトラヒドロキシ–18–ヨード–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチルトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物B3–2)

化合物B3–1



化合物B3–2



NaI (15.3 mg, 102.1 μmol) のアセトニトリル (0.2 mL) 懸濁液に TMS-Cl (7.0 μL , 55.2 μmol) を滴下し、10 分間室温で攪拌した。この反応液に (8E, 12E, 14E)–7–アセトキシ–3, 6, 21–トリヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (17.5 mg, 32.6 μmol) のアセトニトリル (0.1 mL) 溶液をゆっくり滴下し 40 分間攪拌した。この反応懸濁液に 10% チオ硫酸ナトリウム水溶液 (1 mL) を加え、クロロホルム (2 mL) で 2 回抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥し、濾過後濃縮した。得られた粗生

成物を薄層クロマトグラフィー (MERCK Silicagel 60 F254, 0.5mm、展開液; クロロホルム: メタノール=20:1) にて精製し、表記化合物 B3-1 (1.8mg, 2.7 μ mol, 8.3%) および化合物 B3-2 (4.6mg, 6.9 μ mol, 21.2%) をそれぞれ無色油状物として得た。

化合物 B3-1

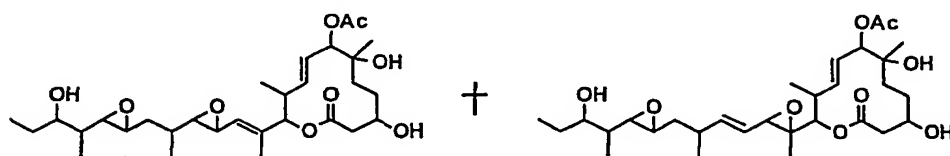
^1H -NMR Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.95 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.03 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1.04 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.18 (3H, s), 1.26–1.45 (5H, m), 1.54–1.65 (3H, m), 1.74 (3H, d, $J=0.7\text{Hz}$), 1.98–2.07 (1H, m), 2.05 (3H, s), 2.52 (2H, d, $J=4\text{Hz}$), 2.50–2.60 (2H, m), 3.56 (1H, br t, $J=9\text{Hz}$), 3.73–3.80 (1H, m), 4.06 (1H, dd, $J=4, 8\text{Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.05 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.59 (1H, dd, $J=9, 15\text{Hz}$), 5.69 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 6.33 (1H, dd, $J=11, 15\text{Hz}$); FAB-MS m/z 665 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

化合物 B3-2

^1H -NMR Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.87 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.00 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.18 (3H, s), 1.35–1.45 (3H, m), 1.48–1.64 (4H, m), 1.74 (3H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 1.90–2.02 (2H, m), 2.05 (3H, s), 2.52 (2H, d, $J=4\text{Hz}$), 2.45–2.58 (2H, m), 3.74–3.80 (1H, m), 3.82–3.88 (2H, m), 4.40 (1H, ddd, $J=3, 5, 11\text{Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.69 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.77 (1H, dd, $J=7, 15$

Hz), 6.08 (1H, d, $J=11$ Hz), 6.29 (1H, dd, $J=11, 15$ Hz); FAB-MS m/z 665 ($M+H$)⁺.

[実施例B4] (8E, 12E) - 7-アセトキシ-3, 6, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-14, 15, 18, 19-ジエポキシトリコサー8, 12-ジエン-11-オリドおよび (8E, 14E) - 7-アセトキシ-3, 6, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-12, 13, 18, 19-ジエポキシトリコサー8, 14-ジエン-11-オリド (化合物B4)



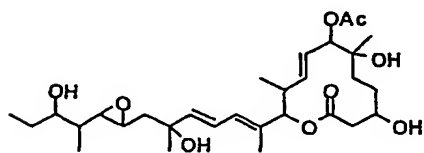
化合物B4

(8E, 12E, 14E) - 7-アセトキシ-3, 6, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサー8, 12, 14-トリエン-11-オリド (21.7 mg, 40.4 μ mol) のジクロロメタン (0.5 mL) 溶液を-30℃に冷却し、メタクロロ過安息香酸 (26.4 mg, 76.5 μ mol) を加え、17.5時間攪拌した。室温まで昇温した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1.0 mL) を加えクロロホルム (12 mL) にて抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥し濾過後濃縮した。得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィ (MERCK Silicagel 60 F254, 0.5 mm, 展開液; トルエン: アセトン=1:1) にて精製し、表記化合物B4 (9.3 mg, 16.8 μ mol, 41.6%) を無色油状物として得た。

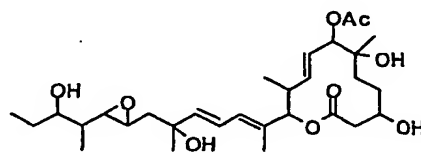
¹H-NMR Spectrum (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 0.83-0.97 (23.6H, m), 0.98-1.12 (13.2H), 1.15-1.1

9 (8.7H, m), 1.21–1.40 (13.4H, m), 1.43–1.65 (17.8H, m), 1.70–1.84 (6.9H, m), 2.03–2.06 (8.9H, m), 2.43–2.77 (15.5H, m), 2.84–2.88 (1.6H, m), 3.40–3.47 (2.5H, m), 3.47–3.56 (2.7H, m), 3.70–3.80 (3.0H, m), 4.48–4.52 (1.0H, m), 5.00–5.08 (4.3H, m), 5.19–5.23 (1.4H, m), 5.39–5.46 (1.2H, m), 5.50–5.72 (5.91H, m), 5.92–6.00 (1.0H, m); FAB-MS m/z 553 ($M+H$)⁺.

[実施例B5] (8E, 12E, 14E)–7–アセトキシ–3, 6, 21–テトラヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–18, 19–エポキシトリコサー–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物B5–1) およびエビー (8E, 12E, 14E)–7–アセトキシ–3, 6, 16, 21–テトラヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–18, 19–エポキシトリコサー–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物B5–2)



化合物B5–1 (11107D)



化合物B5–2 (epi-11107D)

(8E, 12E, 14E)–7–アセトキシ–3, 6, 21–トリヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–18, 19–エポキシトリコサー–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (18.7mg, 34.8 μmol) のジクロロメタン (0.4mL) 溶液に4Aモレキュラーシーブス (26mg) およびV (a c à c)₃ (6.0mg, 17.2 μmol) を加え–30℃に冷却し、TBHP (20 μL , 100 μmol) を加えた。約19間攪拌し、–10℃まで昇温した。さらにTBHP (50 μ

L, 250 μ mol) を加え、約20時間攪拌した。この反応液にジメチルスルフィド (51 μ L, 255 μ mol) を加え濃縮した。得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィー (MERCK Silicagel 60 F254, 0.5mm、展開液; トルエン:アセトン=1:1) および preparative HPLC (SHISEIDO Capcell pak C18, 10mm I. D. x 250mm, アセトニトリル:水=30:70, 4.0mL/min) にて精製し、表記化合物B5-1 (1.06mg, 1.92 μ mol, 5.5%) および化合物B5-2 (1.25mg, 2.26 μ mol, 6.5%) をそれぞれ無色油状物として得た。

化合物B5-1

^1H -NMR Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.87 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.88 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.18 (3H, s), 1.18-1.69 (8H, m), 1.33 (3H, s), 1.77 (3H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 1.82-1.90 (1H, m), 2.05 (3H, s), 2.49-2.60 (3H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.8\text{Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2.6\text{Hz}$), 3.52 (1H, dt, $J=4.8\text{Hz}$), 3.73-3.82 (1H, m), 5.04 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.05 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.70 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.86 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=11, 15\text{Hz}$); FAB-MS m/z 551 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

化合物B5-2

^1H -NMR Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.18 (3H, s), 1.27-1.43 (3H, m), 1.34 (3H, s), 1.43-1.65 (4H, m), 1.77 (3H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 1.88 (1H, dd, $J=6.14\text{Hz}$), 2.05 (3H, s), 2.50-2.6

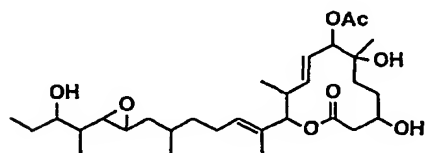
2 (3H, m), 2.70 (1H, dd, $J=2, 7\text{ Hz}$), 2.82 (1H, dt, $J=2, 6\text{ Hz}$), 3.54 (1H, dt, $J=5, 9\text{ Hz}$), 3.74–3.80 (1H, m), 5.04 (1H, d, $J=10\text{ Hz}$), 5.07 (1H, d, $J=11\text{ Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=10, 15\text{ Hz}$), 5.70 (1H, dd, $J=10, 15\text{ Hz}$), 5.89 (1H, d, $J=15\text{ Hz}$), 6.14 (1H, d, $J=12\text{ Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=11, 15\text{ Hz}$); FAB-MS m/z 551 ($M-H$)⁻.

[実施例B6] 7-アセトキシ-3, 6, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-11-オリドおよびE-7-アセトキシ-3, 6, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-14-エン-11-オリド (化合物B6-1) およびE-7-アセトキシ-3, 6, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-12-エン-11-オリド (化合物B6-2)

化合物B6-1



化合物B6-2



(8E, 12E, 14E)-7-アセトキシ-3, 6, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (12.0 mg, 22.4 μmol) をメタノール (2.0 mL) に溶解し、10% パラジウム炭素触媒 (WET, 水分52.2%) (1.2 mg) を加えた。水素置換後20分間攪拌し、濾過 (ADVANTEC DISMIC-13HP, PTFE, 0.2 μm) し濃縮した。得られた粗生成物を薄層クロマトグ

ラフィー (MERCK Silicagel 60 F254, 0.5mm、展開液；ヘキサン：テトラヒドロフラン＝1：2) にて精製し、表記化合物B6-2 (2.7 mg, 5.1 μmol , 22.7 %) および化合物B6-1 (3.6 mg) をそれぞれ無色油状物として得た。

化合物B6-1

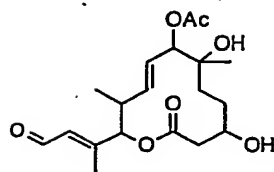
^1H -NMR Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.85—1.05 (18.0H, m), 1.14—1.18 (3.8H, m), 1.18—2.03 (16.0H, m), 2.03—2.06 (3.4H, m), 2.06—2.18 (0.6H, m), 2.26—2.70 (4.9H, m), 2.73—2.82 (0.9H, m), 3.49—3.58 (1.0H, m), 3.71—3.79 (1.1H, m), 4.77—4.95 (1.1H, m), 5.00—5.06 (1.1H, m), 5.30—5.65 (3.4H, m); FAB-MS m/z 539 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 540M⁻, 537 ($\text{M}-\text{H}$)⁻.

化合物B6-2

^1H -NMR Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.87 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.942 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.944 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 0.98 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.17 (3H, s), 1.20—1.70 (12H, m), 1.63 (3H, s), 2.05—2.13 (2H, m), 2.05 (3H, s), 2.49—2.57 (1H, m), 2.51 (2H, d, $J=4\text{Hz}$), 2.63 (1H, dd, $J=3, 8\text{Hz}$), 2.76 (1H, dt, $J=2, 6\text{Hz}$), 3.52 (1H, dt, $J=4, 8\text{Hz}$), 3.73—3.80 (1H, m), 5.02 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5.03 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.50—5.55 (1H, m), 5.54 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.68 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$); FAB-MS m/z 539 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[実施例B7] (8E, 12E) -7-アセトキシ-3, 6-ジヒドロキシ-14-オキソ-6, 10, 12-トリメチル-テトラデカ-11-オリド (化合物B7)

化合物 B 7



(8E, 12E, 14E) - 7 - アセトキシ - 3, 6, 21 - トリヒドロキシ - 6, 10, 12, 16, 20 - ペンタメチル - 18, 19 - エポキシトリコサ - 8, 12, 14 - トリエン - 11 - オリド (15 mg, 28 μ mol) のアセトン 2 mL 溶液に、四酸化オスミウム 4 % 水溶液 (213 μ L) を加え室温で 2 時間攪拌した。反応液に亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、しばらく激しく攪拌した後、酢酸エチルを加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。

得られた残渣をテトラヒドロフラン 1 mL に溶解し、これに過ヨウ素酸ナトリウム水溶液 (7.6 mg の 0.5 mL 溶液) を加え、室温にて 12 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈した後、蒸留水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。

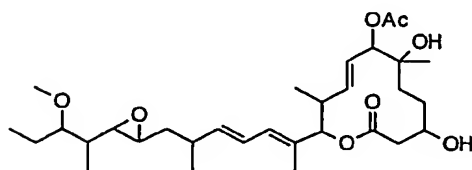
得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Kanto silica gel 60N spherical, neutral, 40 - 100 μ m、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール = 10 : 1) により精製し、目的物 (1.2 mg, 11.6 %) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 500 MHz) δ (ppm): 0.95 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.20 (3H, s), 1.30 - 1.46 (2H, m), 1.54 - 1.72 (2H, m), 2.07 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.50 - 2.66 (4H, m), 3.76 - 3.86 (1H, m), 5.05 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 5.07 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 5.60 (1H, dd, 10.0, 15.0 Hz), 5.76 (1H, dd, $J=10.0$, 15.0 Hz), 6.02 (1H, d, 8.0 Hz), 10.03 (1H, d, $J=8.0$ Hz); ESI -

MS m/z 391 ($M+Na$)⁺.

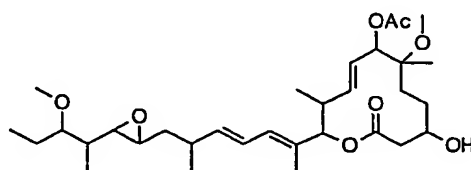
[実施例B8] (8E, 12E, 14E) - 7-アセトキシ-3, 6-ジヒドロキシ-21-メトキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物B8-1) および (8E, 12E, 14E) - 7-アセトキシ-3-ヒドロキシ-6, 21-ジメトキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物B8-2) および (8E, 12E, 14E) - 7-アセトキシ-3, 6, 21-トリメトキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物B8-3) および (8E, 12E, 14E) - 7-アセトキシ-6, 21-ジヒドロキシ-3-メトキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物B8-4) および (8E, 12E, 14E) - 7-アセトキシ-3, 21-ジヒドロキシ-6-メトキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物B8-5) および (8E, 12E, 14E) - 7-アセトキシ-6-ヒドロキシ-3, 21-ジメトキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物B8-6)

化合物B8-1

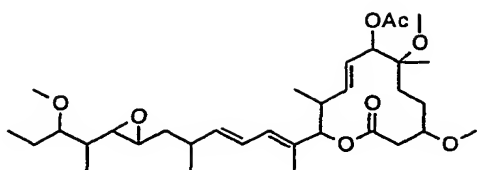


化合物B8-3

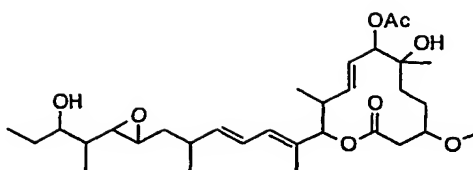
化合物B8-2



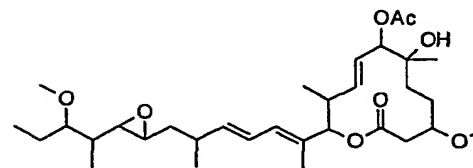
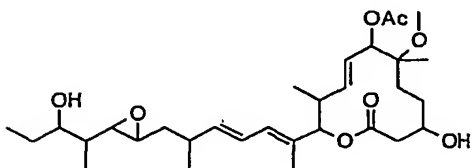
化合物B8-4



化合物B 8-5



化合物B 8-6



(8E, 12E, 14E)-7-アセトキシ-3, 6, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (30mg, 56 μmol)、および(1, 8-ビス(ジメチルアミノ)ナフタレン (43mg, 202 μmol) のトルエン1mL溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸メチルエステル (28mg, 168 μmol) を加え、窒素雰囲気下60℃にて20時間加熱した。生じた沈殿を濾去した後、濾液を酢酸エチルにて希釈し、塩化アンモニウム水溶液を加え、5分間激しく攪拌した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Kanto silica gel 60N spherical, neutral, 40-100 μm 、溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:1-1:4)、およびpreparative HPLC (YMC J'sphere ODS M-80, 20mm I.D. x 250mm、溶出溶媒; アセトニトリル: 水=20:80-100:00) により精製し、表記の化合物をそれぞれ得た。

化合物B 8-1

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 500MHz) δ (ppm): 0.92 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.92 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.13 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.23 (3H,

s), 1.32-1.72 (9H, m) 1.79 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.46-2.66 (4H, m), 2.68 (1H, dd, $J=2.0, 8.0$ Hz), 2.77 (1H, dt, $J=2.0, 6.0$ Hz), 3.17-3.24 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.76-3.88 (1H, m), 5.09 (2H, d, $J=10.0$ Hz), 5.61 (1H, dd, $J=10.0, 15.0$ Hz), 5.70 (1H, dd, $J=8.5, 15.0$ Hz), 5.74 (1H, dd, $J=10.0, 15.0$ Hz), 6.13 (1H, d, $J=10.5$ Hz), 6.36 (1H, dd, $J=10.5, 15.0$ Hz); ESI-MS m/z 551 (M+H)⁺, 573 (M+Na)⁺.

化合物B8-2

¹H-NMR Spectrum (CD₃OD, 500MHz) δ (ppm): 0.92 (6H, d $J=7.0$ Hz), 0.93 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.13 (3H, d, $J=6.5$ Hz), 1.24 (3H, s), 1.32-1.72 (9H, m) 1.78 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.44-2.79 (6H, m), 3.17-3.24 (1H, m), 3.41 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.42-3.50 (1H, m), 4.99 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 5.07 (1H, d, $J=10.0$ Hz), 5.58 (1H, dd, $J=10.0, 15.0$ Hz), 5.70 (1H, dd, $J=8.5, 15.0$ Hz), 5.75 (1H, dd, $J=9.5, 15.0$ Hz), 6.13 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 6.36 (1H, dd, $J=11.0, 15.0$ Hz); ESI-MS m/z 565 (M+H)⁺, 587 (M+Na)⁺.

化合物B8-3

ESI-MS m/z 601 (M+Na)⁺.

化合物B8-4

¹H-NMR Spectrum (CD₃OD, 500MHz) δ (ppm): 0.95 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 0.97 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.01 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.15 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.24-1.

3.4 (1H, m), 1.26 (3H, s), 1.34-1.46 (2H, m), 1.47-1.64 (3H, m), 1.66-1.74 (2H, m), 1.74-1.84 (1H, m), 1.81 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.49 (1H, dd, $J=3.0, 14.5$ Hz), 2.48-2.68 (2H, m), 2.73 (1H, dd, $J=2.0, 8.5$ Hz), 2.75-2.82 (2H, m), 3.43 (3H, s), 3.45-3.52 (1H, m), 3.55-3.62 (1H, m), 5.02 (1H, d, $J=10.5$ Hz), 5.09 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 5.61 (1H, dd, $J=10.0, 15.0$ Hz), 5.73 (1H, dd, $J=8.5, 15.0$ Hz), 5.77 (1H, dd, $J=10.0, 15.0$ Hz), 6.16 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 6.39 (1H, dd, $J=11.0, 15.0$ Hz); ESI-MS m/z 573 ($M+Na$)⁺, 549 ($M-H$)⁻, 585 ($M+Cl$)⁻.

化合物B8-5

¹H-NMR Spectrum (CD₃OD, 500 MHz) δ (ppm): 0.94 (3H, d, $J=6.5$ Hz), 0.97 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.01 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.15 (3H, d, $J=6.5$ Hz), 1.22-1.33 (1H, m), 1.27 (3H, s), 1.46-1.74 (8H, m), 1.82 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.48-2.68 (4H, m), 2.73 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 2.79 (1H, t, $J=6.0$ Hz), 3.39 (3H, s), 3.55-3.62 (1H, m), 3.85-3.92 (1H, m), 5.11 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 5.19 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 5.63 (1H, dd, $J=10.0, 15.0$ Hz), 5.73 (1H, dd, $J=8.5, 15.0$ Hz), 5.78 (1H, dd, $J=10.0, 15.0$ Hz), 6.16 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 6.40 (1H, dd, $J=11.0, 15.0$ Hz); ESI-MS m/z 573 ($M+Na$)⁺, 549 ($M-H$)⁻, 585 ($M+Cl$)⁻.

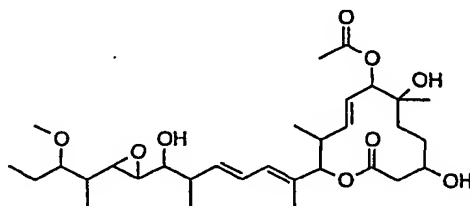
化合物B8-6

¹H-NMR Spectrum (CD₃OD, 500 MHz) δ (ppm): 0.8

5-0.92 (9H, m), 1.09 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.20 (3H, s), 1.21-1.40 (3H, m), 1.42-1.54 (2H, m), 1.56-1.68 (3H, m), 1.68-1.76 (1H, m), 1.74 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.43 (1H, dd, $J=8.0, 14.5$ Hz), 2.40-2.62 (2H, m), 2.64 (1H, dd, $J=2.5, 7.5$ Hz), 2.68-2.75 (2H, m), 3.12-3.20 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.38-3.46 (1H, m), 4.95 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 5.03 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 5.54 (1H, dd, $J=9.5, 15.0$ Hz), 5.66 (1H, dd, $J=8.0, 15.0$ Hz), 5.71 (1H, dd, $J=10.0, 15.0$ Hz), 6.09 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 6.32 (1H, dd, $J=11.0, 15.0$ Hz); ESI-MS m/z 565 ($M+H$)⁺, 587 ($M+Na$)⁺.

[実施例B9] (8E, 12E, 14E)-7-アセトキシ-3, 6, 17-トリヒドロキシ-21-メトキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物B9)

化合物B9

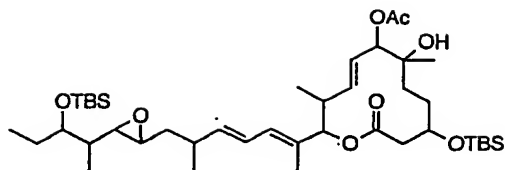


実施例A22にて得られた(8E, 12E, 14E)-7-アセトキシ-3, 6, 17, 21-テトラヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド(2.3mg, 4.2 μ mol)を用いて、実施例B8と同様の方法にて水酸基のメチル化を行い、表記化合物を得た(30 μ g)。

^1H -NMRスペクトル (CDCl_3 , 500MHz): δ (ppm): 0.86–0.94 (9H, m), 1.16 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.22 (3H, s), 1.22–1.74 (7H, m), 1.75 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.46–2.58 (3H, m), 2.63 (1H, dd, $J=3.5, 14.5\text{Hz}$), 2.82 (1H, dd, $J=2.0, 5.0\text{Hz}$), 2.91 (1H, dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$), 3.18 (1H, dt, $J=4.0, 10.5\text{Hz}$), 3.29–3.35 (1H, m), 3.41 (3H, s), 3.72–3.80 (1H, m), 5.09 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 5.16 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 5.58–5.74 (3H, m), 6.09 (1H, d, $J=10.5\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=11.0, 15.0\text{Hz}$); ESI-MS m/z 589 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 601 ($\text{M}+\text{Cl}$) $^-$.

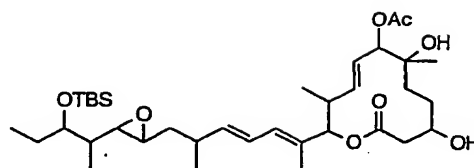
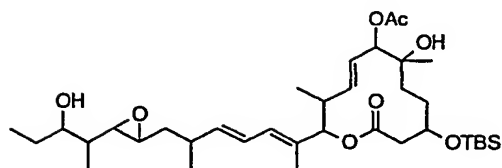
[実施例B10] (8E, 12E, 14E)–7–アセトキシ–3, 21–ビス (t–ブチルジメチルシロキシ)–6–ヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物B10–1) および (8E, 12E, 14E)–7–アセトキシ–3–t–ブチルジメチルシロキシ–6, 21–ジヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物B10–2) および (8E, 12E, 14E)–7–アセトキシ–21–(t–ブチルジメチルシロキシ)–3, 6–ジヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物B10–3)

化合物B10–1



化合物B10-2

化合物B10-3



(式中 TBSは t-ブチルジメチルシリルの略 以下同様)

(8E, 12E, 14E)-7-アセトキシ-3, 6, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (10mg, 56 μmol) およびイミダゾール (4.2mg, 61 μmol) のN, N-ジメチルホルムアミド0.4mL溶液に、t-ブチルクロロジメチルシランのN, N-ジメチルホルムアミド0.1mL溶液を加え、窒素雰囲気下、室温にて12時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、蒸留水、食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Kanto silica gel 60N spherical, neutral, 40-100 μm , 溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル= 3:1~1:1)にて精製し表記の化合物B10-1 (5.3mg, 38%), 化合物B10-2 (2.4mg, 40%), 化合物B10-3 (1.5mg, 12%)をそれぞれ無色油状物として得た。

化合物B10-1

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 600MHz) δ (ppm): 0.12 (6H, s), 0.13 (3H, s), 0.14 (3H, s), 0.38 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.93 (3H, d, $J=$

6.8 Hz), 0.95 (9H, s), 0.96 (9H, s), 1.22 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.26–1.33 (1H, m), 1.36–1.63 (6H, m), 1.67–1.75 (2H, m), 1.77 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.42 (1H, dd, $J=4.8, 15.0$ Hz), 2.48–2.64 (3H, m), 2.66 (1H, dd, $J=3.0, 8.4$ Hz), 2.77 (1H, dt, $J=2.4, 6.0$ Hz), 3.75–3.80 (1H, m), 3.93–3.99 (1H, m), 4.94 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 5.07 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 5.61 (1H, dd, $J=9.6, 15.0$ Hz), 5.68 (1H, dd, $J=8.4, 15.0$ Hz), 5.75 (1H, dd, $J=9.6, 15.0$ Hz), 6.14 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 6.36 (1H, dd, $J=10.8, 15.0$ Hz); ESI-MS m/z 765 (M+H)⁺.

化合物B10-2

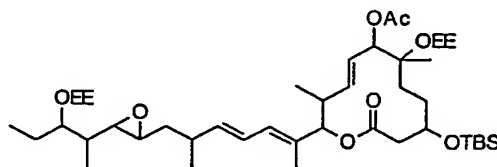
¹H-NMR Spectrum (CD₃OD, 600 MHz) δ (ppm): 0.13 (3H, s), 0.14 (3H, s), 0.93 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 0.94 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 0.96 (9H, s), 0.98 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.13 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 1.13 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.20–1.28 (1H, m), 1.34–1.76 (8H, m), 1.77 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.42 (1H, dd, $J=4.8, 13.8$ Hz), 2.47–2.65 (3H, m), 2.70 (1H, dd, $J=2.4, 8.4$ Hz), 2.77 (1H, dt, $J=2.4, 6.0$ Hz), 3.53–3.58 (1H, m), 3.93–4.00 (1H, m), 4.94 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 5.07 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 5.61 (1H, dd, $J=9.6, 15.0$ Hz), 5.71 (1H, dd, $J=8.4, 15.0$ Hz), 5.74 (1H, dd, $J=9.6, 15.0$ Hz), 6.15 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 6.36 (1H, dd, $J=10.8, 15.0$ Hz); ESI-MS m/z 651 (M+H)⁺, 673 (M+Na)⁺.

化合物B10-3

^1H -NMR Spectrum (CD_3OD , 600MHz) δ (ppm): 0.12 (6H, s), 0.86 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.92 (9H, s), 0.95 (3H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 1.12 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.23 (3H, s), 1.26-1.74 (9H, m), 1.78 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.44-2.68 (4H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 2.77 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 3.75-3.85 (2H, m), 5.08 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.09 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.61 (1H, dd, $J=9.6, 15.0\text{Hz}$), 5.68 (1H, dd, $J=8.4, 15.0\text{Hz}$), 5.74 (1H, dd, $J=9.6, 15.0\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.36 (1H, dd, $J=10.8, 15.0\text{Hz}$); ESI-MS m/z 651 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 673 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[実施例B11] (8E, 12E, 14E)-7-アセトキシ-6, 21-ビス(1-エトキシエトキシ)-3-(t -ブチルジメチルシロキシ)-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物B11)

化合物B11



(式中 EEは 1-エトキシエチルの略、以下同様)

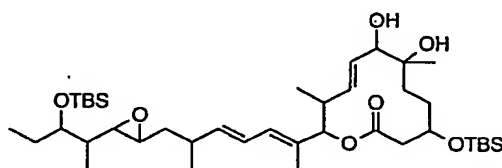
実施例B10で得られた(8E, 12E, 14E)-7-アセトキシ-3-(t -ブチルジメチルシロキシ)-6, 21-ジヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペン

タメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (44mg, 67 μmol)、エチルビニルエーテル (98mg, 1.35mmol) の塩化メチレン (3mL) 溶液にパラトルエンスルホン酸ピリジニウム (1.8mg, 7 μmol) を加え、室温にて18時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、蒸留水、飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Kanto silica gel 160N, 40-50 μm ; 酢酸エチル-ヘキサン, 1:4 \rightarrow 1:2) により精製し、表記化合物 (35mg, 66%) を無色油状物として得た。

ESI-MS m/z 817 ($M+Na$)⁺.

[実施例B12] (8E, 12E, 14E)-3, 21-ビス (t-ブチルジメチルシロキシ)-6, 7-ジヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物B12)

化合物B12

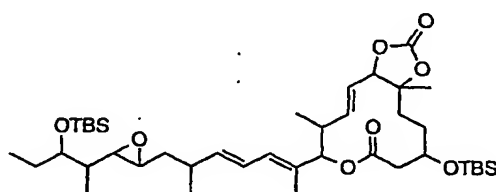


実施例B11で得られた (8E, 12E, 14E)-7-アセトキシ-3, 21-ビス (t-ブチルジメチルシロキシ)-6-ヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (220mg, 0.29mmol) のメタノール15mL溶液に炭酸カリウム (48mg, 0.35mmol) を加え、室温で15時間攪拌した。酢酸 (40 μL , 0.69mmol) を加えた後、反応液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下、濃縮乾固し表記化合物 (0.2g, 95%) を無色アモルファスとして得た。

ESI-MS m/z 762 (M+K)⁺.

[実施例B13] (8E, 12E, 14E) - 3, 21-ビス (t-ブチルジメチルシロキシ) - 6, 7-カルボニルジオキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物B13)

化合物B13

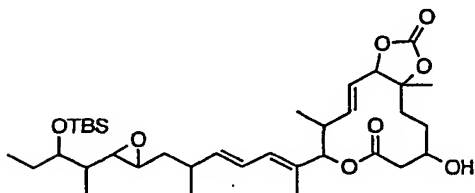


実施例B12で得られた (8E, 12E, 14E) - 3, 21-ビス (t-ブチルジメチルシロキシ) - 6, 7-ジヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (15mg、20 μ mol) およびN, N'-カルボニルジイミダゾール (20mg、120 μ mol) をテトラヒドロフラン0.5mLに溶解し、60℃にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Kanto silica gel 60N spherical, neutral, 40-100 μ m、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル=6：1) にて精製し、表記化合物 (15.4mg、86%) を無色油状物として得た。

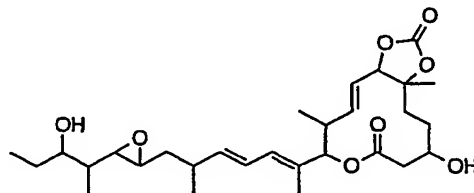
[実施例B14] (8E, 12E, 14E) - 21- (t-ブチルジメチルシロキシ) - 6, 7-カルボニルジオキシ-3-ヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物B14-1) および (8E, 12E, 14E) - 6, 7-カルボニルジオキシ-3,

21-ジヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物B14-2)

化合物B14-1



化合物B14-2



実施例B13で得られた(8E, 12E, 14E)-3, 21-ビス(t-ブチルジメチルシロキシ)-6, 7-カルボニルジオキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド(9 mg、 $1.2 \mu\text{mol}$)のテトラヒドロフラン2.5 mL溶液に、1.0 Mテトラブチルアンモニウムフルオライドのテトラヒドロフラン溶液($240 \mu\text{L}$ 、 $240 \mu\text{mol}$)を加え、室温で20時間攪拌した。反応液に酢酸($14 \mu\text{L}$ 、 $240 \mu\text{mol}$)を加え、酢酸エチルで希釈した後、蒸留水、食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣を薄層クロマトグラフィー(MERCK Silica gel 60 F254, 0.2 mm, 展開液; ヘキサン: 酢酸エチル=2:3)にて精製し、表記の化合物を無色油状物B14-1(4.3 mg、56%)および白色粉末B14-2(0.92 mg、15%)としてそれぞれ得た。

化合物B14-1

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 500 MHz) δ (ppm): 0.08 (6H, m), 0.08 (6H, s), 0.83 (3H, t, $J=7.3 \text{ Hz}$), 0.86 (3H, d, $J=7.3 \text{ Hz}$), 0.91 (3H, d, $J=7.3 \text{ Hz}$), 0.92 (9H, s), 1.08 (3H, d, $J=7.0 \text{ Hz}$), 1.22-1.58 (10H, m), 1.66 (1H, dt, $J=5.5, 14.0 \text{ Hz}$), 1.75 (3H, s), 1.84 (1H, t, $J=12.0 \text{ Hz}$), 2.07 (1H, dt, $J=7.5, 8.0 \text{ Hz}$),

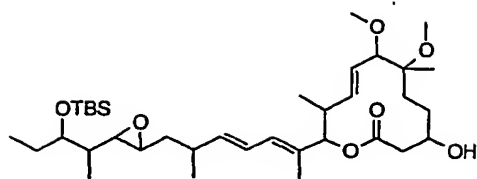
2.30 (1H, dd, $J=9.5, 10.5$ Hz), 2.42–2.54 (1H, m), 2.60–2.76 (4H, m), 3.71–3.76 (1H, m), 3.88–3.96 (1H, m), 4.80 (1H, covered with CD_3OH), 4.95 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 5.65 (1H, dd, $J=8.5, 15.0$ Hz), 5.69 (1H, dd, $J=10.0, 15.0$ Hz), 5.77 (1H, dd, $J=10.0, 15.0$ Hz), 6.09 (1H, d, $J=10.5$ Hz), 6.32 (1H, dd, $J=11.0, 15.0$ Hz); ESI-MS m/z 657 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

化合物B14-2

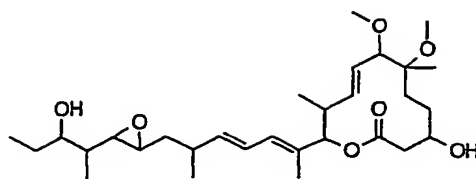
¹H-NMR Spectrum (CD_3OD , 500MHz) δ (ppm): 0.90 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 0.91 (3H, d, $J=6.5$ Hz), 0.94 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.09 (3H, d, $J=6.5$ Hz), 1.06–1.21 (1H, m), 1.21–1.51 (8H, m), 1.64 (1H, dt, $J=13.5, 5.5$ Hz), 1.75 (3H, s), 1.85 (1H, t, $J=11.0$ Hz), 2.07 (1H, dt, $J=7.5, 13.0$ Hz), 2.30 (1H, dd, $J=10.0, 15.0$ Hz), 2.42–2.54 (1H, m), 2.64–2.76 (4H, m), 3.49–3.55 (1H, m), 3.88–3.95 (1H, m), 4.80 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 4.95 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 5.67 (1H, dd, $J=8.5, 15.0$ Hz), 5.68 (1H, dd, $J=9.0, 15.0$ Hz), 5.76 (1H, dd, $J=9.0, 15.0$ Hz), 6.10 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 6.32 (1H, dd, $J=11.0, 15.0$ Hz); ESI-MS m/z 543 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

[実施例B15] (8E, 12E, 14E)-21-(t-ブチルジメチル)シロキシ-3-ヒドロキシ-6,7-ジメトキシ-6,10,12,16,20-ペンタメチル-18,19-エポキシトリコサ-8,12,14-トリエン-11-オリド (化合物B15-1) および (8E, 12E, 14E)-3,21-ジヒドロキシ-6,7-ジメトキシ-6,10,12,16,20-ペンタメチル-18,19-エポキシトリコサ-8,12,14-トリエン-11-オリド (化合物B15-2)

化合物B15-1



化合物B15-2



実施例B12で得た(8E, 12E, 14E)-3, 21-ビス(t-ブチルジメチルシロキシ)-6, 7-ジヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド(20mg、28 μmol)をもちいて、実施例B8と同様の方法にて水酸基のメチル化を行ったのち、実施例B14と同様の方法にて脱保護を行い、表記の化合物B15-1(8.4mg、40%)、化合物B15-2(8.6mg、42%)をそれぞれ無色油状物として得た。

化合物B15-1

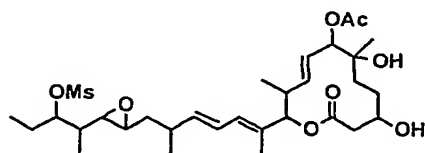
$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 500MHz) δ (ppm): 0.08 (6H, s), 0.83 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 0.87 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.92 (9H, s), 0.94 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.24-1.62 (12H, m), 1.29 (3H, s), 1.76 (3H, s), 2.44-2.68 (5H, m), 2.73 (1H, dt, $J=2.0, 6.0\text{Hz}$), 3.23 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.71-3.76 (1H, m), 4.78-4.82 (1H covered with CD_3OH), 5.07 (1H, d, $J=10.5\text{Hz}$), 5.45 (1H, dd, $J=10.0, 15.0\text{Hz}$), 5.58 (1H, dd, $J=9.5, 15.0\text{Hz}$), 5.64 (1H, dd, $J=8.5, 15.0\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 6.33 (1H, dd, $J=11.0, 15.0\text{Hz}$).

化合物B15-2

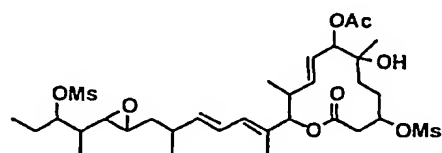
$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 500MHz) δ (ppm): 0.91 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 0.95 (3H, d, 6.5Hz), 1.09 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.11–1.26 (1H, m), 1.26–1.68 (8H, m), 1.29 (3H, s), 1.76 (3H, s), 2.44–2.56 (3H, m), 2.58–2.68 (2H, m), 2.73 (1H, dt, $J=2.0, 6.0\text{Hz}$), 3.23 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.48–3.55 (1H, m), 3.76–3.84 (1H covered with CD_3OH), 5.07 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 5.45 (1H, dd, $J=10.0, 15.0\text{Hz}$), 5.59 (1H, dd, $J=10.0, 15.0\text{Hz}$), 5.67 (1H, dd, $J=8.5, 15.0\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=11.0$), 6.33 (1H, dd, $J=11.0, 15.0\text{Hz}$); ESI-MS m/z 545 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[実施例B16] (8E, 12E, 14E)–7–アセトキシ–3, 6–ジヒドロキシ–21–メタンスルホニロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物B16-1)
 および (8E, 12E, 14E)–7–アセトキシ–6–ヒドロキシ–3, 21–ジメタンスルホニロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物B16-2)

化合物B16-1



化合物B16-2



(8E, 12E, 14E)–7–アセトキシ–3, 6, 21–トリヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 1

4-トリエン-11-オリド (56.3mg, 104.9 μmol) のジクロロメタン (1.0mL) 溶液を氷冷し、ジメチルアミノピリジン (39.6mg, 324.1 μmol) を加えた。約30分間攪拌した後、塩化メシル (12.5 μL , 161.5 μmol) を加え室温まで昇温した。3時間攪拌した後、酢酸エチル (10mL) で希釈し、精製水 (2mL) で2回および飽和食塩水 (2mL) で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥し、濾過後濃縮し、得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィー (MERCK Silicagel 60 F254, 0.5mm、展開液; 酢酸エチル) にて精製し、表記化合物B16-2 (22.1mg, 31.9 μmol , 30.4%) および化合物B16-1 (22.5mg, 36.6 μmol , 34.9%) をそれぞれ無色油状物として得た。

化合物B16-1

^1H -NMR Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.87 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 0.96 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.07 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.18 (3H, s), 1.33–1.40 (2H, m), 1.51–1.71 (5H, m), 1.52–1.89 (2H, m), 1.74 (3H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 2.05 (3H, s), 2.43–2.60 (2H, m), 2.51 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 2.67 (1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 2.78 (1H, dt, $J=2, 6\text{Hz}$), 3.08 (3H, s), 3.74–3.81 (1H, m), 4.68 (1H, dt, $J=4, 7\text{Hz}$), 5.02 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.65 (1H, dd, $J=9, 16\text{Hz}$), 5.69 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=11, 15\text{Hz}$); FAB-MS m/z 637 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

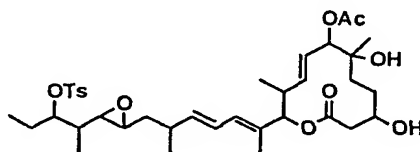
化合物B16-2

^1H -NMR Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 0.96 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.19 (3H, s), 1.40–1.70 (2H, m), 1.70–1.89 (5H, m), 1.75 (3H, d, $J=1.$

1 Hz), 2.06 (3H, s), 2.42–2.52 (1H, m), 2.53–2.62 (1H, m), 2.64–2.73 (2H, m), 2.78 (1H, dd, $J=2, 6$ Hz), 2.83 (1H, dd, $J=4, 15$ Hz), 3.08 (3H, s), 3.12 (3H, s), 4.67 (1H, dt, $J=4, 7$ Hz), 4.68–4.75 (1H, m), 5.02 (1H, d, $J=11$ Hz), 5.03 (1H, d, $J=10$ Hz), 5.58 (1H, dd, $J=10, 15$ Hz), 5.67 (1H, dd, $J=8, 16$ Hz), 5.71 (1H, dd, $J=10, 15$ Hz), 6.10 (1H, d, $J=10$ Hz), 6.33 (1H, dd, $J=10, 15$ Hz); FAB-MS m/z 715 ($M+Na$)⁺.

[実施例B17] (8E, 12E, 14E)–7–アセトキシ–3, 6–ジヒドロキシ–21–(トルエン–4–スルホニロキシ)–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物B17)

化合物B17



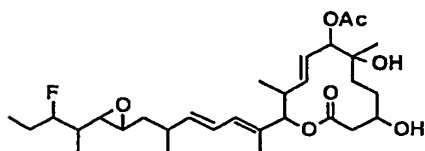
(8E, 12E, 14E)–7–アセトキシ–3, 6, 21–トリヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (52.3 mg, 97.4 μmol) のジクロロメタン (1.0 mL) 溶液を氷冷し、ジメチルアミノピリジン (37.4 mg, 306.1 μmol) を加えた。約30分間攪拌した後、塩化トシル (28.6 mg, 150.0 μmol) を加え室温まで昇温した。4時間攪拌した後、酢酸エチル (10 mL) で希釈し、精製水 (2 mL) で2回および飽和食塩水 (2 mL) で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥し、濾過後濃縮した。粗生成物を中圧カラム (トルエン: アセトン = 10:1, MERCK Lobar, LiChroprepSi60, 4 mL/min)

および薄層クロマトグラフィー (MERCK Silicagel 60 F254, 0.5mm、展開液; 酢酸エチル) にて精製し表記化合物 (8.8mg, 12.7 μ m o l, 13.0%) を無色油状物として得た。

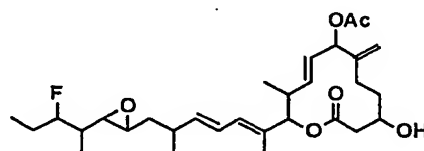
^1H -NMR Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.80 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 0.83 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.85 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.04 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.18 (3H, s), 1.20–1.40 (4H, m), 1.50–1.72 (5H, m), 1.72 (3H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 2.06 (3H, s), 2.25 (1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 2.35–2.45 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.52 (2H, d, $J=3\text{Hz}$), 2.52–2.60 (1H, m), 2.66 (1H, dt, $J=2, 6\text{Hz}$), 3.75–3.81 (1H, m), 4.64 (1H, dt, $J=4, 6\text{Hz}$), 5.02 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 5.555 (1H, dd, $J=8, 15\text{Hz}$), 5.558 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.69 (1H, d, $J=10, 15\text{Hz}$), 6.05 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 6.28 (1H, dd, $J=11, 15\text{Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.79 (1H, d, $J=8\text{Hz}$); FAB-MS m/z 713 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

[実施例B18] (8E, 12E, 14E)–7–アセトキシ–21–フルオロ–3, 6–ジヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–18, 19–エポキシトリコサー8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物B18–1) および (8E, 12E, 14E)–7–アセトキシ–21–フルオロ–3–ヒドロキシ–6–メチレン–10, 12, 16, 20–テトラメチル–18, 19–エポキシトリコサー8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物B18–2) および (8E, 12E, 14E)–7–アセトキシ–6–フルオロ–3, 21–ジヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–18, 19–エポキシトリコサー8, 12, 14–トリエン–11–オリド および (8E, 12E, 14E)–7–アセトキシ–20–フルオロ–3, 6–ジヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–18, 19–エポキシトリコサー8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物B18–3) および (8E, 12E, 14E)–7–アセトキシ–6, 21–ジフルオロ–3–ヒドロ

キシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物B18-4) および (8E, 12E, 14E)-7-アセトキシ-6, 20-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物B18-5)

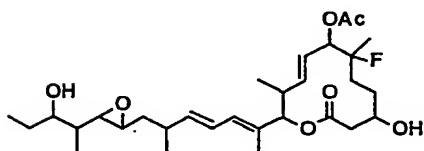


化合物B18-1



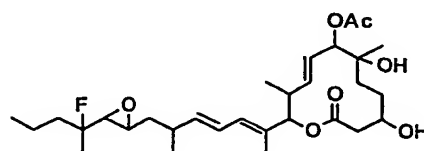
化合物B18-2

化合物B18-3

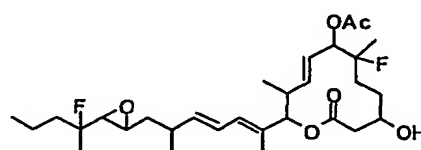
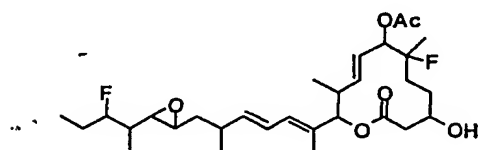


化合物B18-4

+



化合物B18-5



(8E, 12E, 14E)-7-アセトキシ-3-*t*-ブチルジメチルシロキシ-6, 21-ジヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (48.3mg, 74.2 μ mol) のジクロロメタン (0.5mL) 溶液を-35℃に冷却し、DAST (15.0 μ L, 113.5 μ mol) を加えた。30分後さらにDAST (10.0 μ L, 75.7 μ mol) を加え15分間攪拌した。反応混合液をジクロロメタン (4mL) で

希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（1 mL）を加え室温まで昇温した。この有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（1 mL）および飽和食塩水（1 mL）で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥し、濾過後濃縮した。得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィー（MERCK Silicagel 60 F254, 0.5 mm、展開液；ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）にて精製し、混合物として9.4 mg および7.2 mgを得た。これらはそれぞれ次の条件に付した。得られた9.4 mgをテトラヒドロフラン（0.1 mL）に溶解し、精製水（0.2 mL）および酢酸（0.3 mL）を加えた。一終夜攪拌後、酢酸エチル（20 mL）で希釈し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（2 mL）、精製水（2 mL）および飽和食塩水（2 mL）で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥し、濾過後濃縮した。得られた粗生成物を preparative HPLC（SHISEIDO Capcell pak C18, 10 mm I. D. x 250 mm, アセトニトリル：水＝60：40, 4.0 mL/min）にて精製し、化合物B18-2（0.91 mg, 1.8 μ mol, 2.4%（2 steps））、化合物B18-4（2.34 mg, 4.3 μ mol, 5.8%（2 steps））および化合物B18-5（1.33 mg, 2.5 μ mol, 3.4%（2 steps））をそれぞれ無色油状物として得た。また、得られた7.2 mgをテトラヒドロフラン（0.1 mL）に溶解し、精製水（0.1 mL）および酢酸（0.3 mL）を加えた。一終夜攪拌後、酢酸エチル（20 mL）で希釈し精製水（2 mL）で2回、および飽和食塩水（2 mL）で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥し、濾過後濃縮した。得られた粗生成物を preparative HPLC（SHISEIDO Capcell pak C18, 10 mm I. D. x 250 mm, アセトニトリル：水＝50：50, 4.0 mL/min）にて精製し、化合物B18-1（1.20 mg, 2.2 μ mol, 3.0%（2 steps））および混合物化合物B18-3（1.37 mg, 2.5 μ mol, 3.4%（2 steps））をそれぞれ無色油状物として得た。

化合物B18-1

^1H -NMR Spectrum (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm): 0.87

(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.94 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.97 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.07 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.18 (3H, s), 1.31–1.79 (9H, m), 1.73 (3H, d, $J=0.7\text{Hz}$), 2.05 (3H, s), 2.41–2.61 (2H, m), 2.51 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 2.66–2.72 (2H, m), 3.74–3.81 (1H, m), 4.31 (1H, ddd, $J=4, 8, 48\text{Hz}$), 5.03 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.64 (1H, dd, $J=8, 15\text{Hz}$), 5.69 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 6.08 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=11, 15\text{Hz}$); FAB-MS m/z 561 ($M+\text{Na}$)⁺.

化合物B18-2

¹H-NMR Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.73–0.96 (8.0H, m), 1.05–1.10 (3.3H, m), 1.15–1.70 (13H, m), 1.72–1.75 (3.3H, m), 2.03–2.07 (3.1H, m), 2.43–2.91 (5.1H, m), 3.48–3.53 (0.2H, m), 3.73–3.80 (1.0H, m), 5.00–5.08 (1.7H, m), 5.36–5.76 (3.3H, m), 6.08–6.12 (1.0H, m), 6.28–6.38 (1.0H, m); FAB-MS m/z 539 ($M+\text{H}$)⁺.

化合物B18-3

¹H-NMR Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.86 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.94 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.97 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.07 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.30–1.77 (7H, m), 1.72 (3H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 2.01 (3H, s), 2.14 (1H, dd, $J=11, 13\text{Hz}$), 2.31–2.38 (1H, m), 2.42–2.59 (3H, m), 2.66–2.72 (3H, m), 3.80–3.87 (1H, m), 4.31 (1H, ddd, $J=4, 9, 48\text{Hz}$), 4.93 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5.03

(1H, s), 5.17 (1H, s), 5.28 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 5.41—5.52 (2H, m), 5.64 (1H, dd, $J=8, 15\text{Hz}$), 6.07 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 6.31 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$); FAB-MS m/z 543 ($M+\text{Na}$)⁺.

化合物B18-4

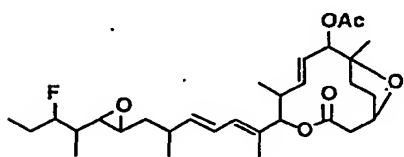
¹H-NMR Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.94 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.97 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.07 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.44 (3H, d, $J=22\text{Hz}$), 1.21—1.85 (9H, m), 1.73 (3H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 2.03 (3H, s), 2.41—2.63 (2H, m), 2.49 (2H, d, $J=4\text{Hz}$), 2.67—2.72 (2H, m), 3.73—3.80 (1H, m), 4.31 (1H, d, $J=4, 9, 48\text{Hz}$), 5.03 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5.36—5.50 (2H, m), 5.65 (1H, dd, $J=8, 15\text{Hz}$), 5.72 (1H, dd, $J=10, 14\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 6.31 (1H, dd, $J=11, 15\text{Hz}$); FAB-MS m/z 563 ($M+\text{Na}$)⁺.

化合物B18-5

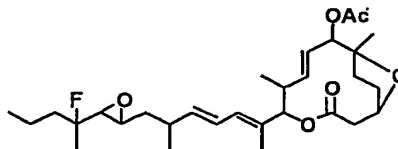
¹H-NMR Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.87 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.20 (3H, d, $J=22\text{Hz}$), 1.37—1.70 (9H, m), 1.44 (3H, d, $J=22\text{Hz}$), 1.73 (3H, d, $J=0.7\text{Hz}$), 1.74—1.85 (1H, m), 2.03 (3H, s), 2.41—2.51 (1H, m), 2.49 (2H, d, $J=4\text{Hz}$), 2.52—2.62 (1H, m), 2.83 (1H, dd, $J=2, 16\text{Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2, 6\text{Hz}$), 3.72—3.80 (1H, m), 5.03 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5.36—5.50 (2H, m), 5.66 (1H, dd, $J=8, 15\text{Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=10, 14\text{Hz}$), 6.10 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=11,$

15 Hz); FAB-MS m/z 563 ($M+Na$)⁺.

[実施例B19] (8E, 12E, 14E)－7－アセトキシ－21－フルオロ－6, 10, 12, 16, 20－ペンタメチル－3, 6, 18, 19－ジエポキシトリコサ－8, 12, 14－トリエン－11－オリド (化合物B19－1) および (8E, 12E, 14E)－7－アセトキシ－20－フルオロ－6, 10, 12, 16, 20－ペンタメチル－3, 6, 18, 19－ジエポキシトリコサ－8, 12, 14－トリエン－11－オリド (化合物B19－2) および (8E, 12E, 14E, 21E)－7－アセトキシ－6, 10, 12, 16, 20－ペンタメチル－3, 6, 18, 19－ジエポキシトリコサ－8, 12, 14, 21－テトラエン－11－オリド (化合物B19－3)

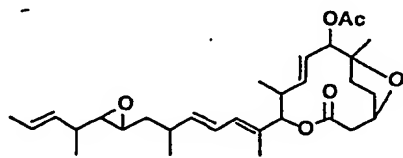


化合物B19－1



化合物B19－2

化合物B19－3



(8E, 12E, 14E)－7－アセトキシ－3, 6, 21－トリヒドロキシ－6, 10, 12, 16, 20－ペンタメチル－18, 19－エポキシトリコサ－8, 12, 14－トリエン－11－オリド (10.2 mg, 19.0 μmol) をジクロロメタン (0.3 mL) に溶解し、 -30°C に冷却後 DAST (15 μL , 113.5 μmol) を滴下した。30 分間攪拌した後、ジクロロメタン (4 mL) で希釈し、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで

乾燥し濃縮した。得られた粗生成物を preparative HPLC (SHISEIDO Capcell pak C18, 10mm I. D. x 250mm, アセトニトリル：水＝60：40, 4.0mL/min) で精製し、表記化合物 B19-1 (2.0mg, 3.6 μ mol, 19.1%)、化合物 B19-2 (1.1mg, 1.9 μ mol, 10.3%) および化合物 B19-3 (0.9mg, 1.7 μ mol, 9.1%) をそれぞれ無色油状物として得た。

化合物 B19-1

^1H -NMR Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.91 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.95 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.97 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.07 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.13 (3H, s), 1.38–1.79 (7H, m), 1.75 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.11–2.23 (1H, m), 2.23 (1H, dd, $J=3, 13\text{Hz}$), 2.31–2.52 (3H, m), 2.56 (1H, dd, $J=3, 13\text{Hz}$), 2.66–2.73 (2H, m), 4.31 (1H, ddt, $J=4, 8, 48\text{Hz}$), 4.43–4.48 (1H, m), 4.91 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5.16 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 5.50 (1H, dd, $J=8, 16\text{Hz}$), 5.22 (1H, dd, $J=9, 16\text{Hz}$), 5.64 (1H, dd, $J=8, 15\text{Hz}$), 6.05 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=11, 15\text{Hz}$); FAB-MS m/z 520 (M) $^-$.

化合物 B19-2

^1H -NMR Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.90 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.13 (3H, s), 1.15 (3H, d, $J=20\text{Hz}$), 1.36–1.77 (8H, m), 1.75 (3H, d, $J=1\text{Hz}$), 2.06 (3H, s), 2.11–2.23 (1H, m); 2.23 (1H, dd, $J=4, 13\text{Hz}$), 2.31–2.51 (3H, m), 2.56 (1H, dd, $J=3, 13\text{Hz}$), 2.83 (1H, dd, $J=2, 16\text{Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2, 6\text{Hz}$), 4.42–4.

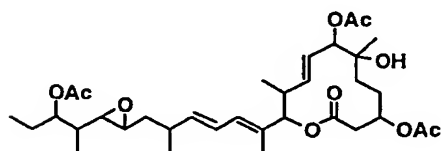
4.9 (1H, m), 4.91 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.16 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 5.22 (1H, dd, $J=8, 16\text{Hz}$), 5.50 (1H, dd, $J=8, 16\text{Hz}$), 5.65 (1H, dd, $J=8, 15\text{Hz}$), 6.06 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 6.33 (1H, dd, $J=11, 15\text{Hz}$); FAB-MS m/z 520 (M)⁻.

化合物B19-3

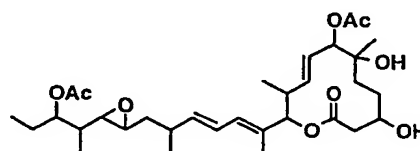
¹H-NMR Spectrum (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.91 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.97 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.07 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.13 (3H, s), 1.42 (1H, ddd, $J=6, 9, 14\text{Hz}$), 1.54-1.67 (2H, m), 1.65 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1.68-1.78 (1H, m), 1.75 (3H, d, $J=0.7\text{Hz}$), 1.93-2.00 (1H, m), 2.06 (3H, s), 2.11-2.23 (1H, m), 2.23 (1H, dd, $J=4, 13\text{Hz}$), 2.32-2.49 (3H, m), 2.55 (1H, dd, $J=2, 7\text{Hz}$), 2.56 (1H, dd, $J=3, 13\text{Hz}$), 2.73 (1H, dd, $J=2, 6\text{Hz}$), 4.46 (1H, ddt, $J=3, 3, 9\text{Hz}$), 4.91 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5.16 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 5.22 (1H, dd, $J=9, 16\text{Hz}$), 5.35 (1H, ddq, $J=2, 7, 15\text{Hz}$), 5.49 (1H, ddq, $J=0.7, 6, 15\text{Hz}$), 5.50 (1H, dd, $J=8, 15\text{Hz}$), 5.63 (1H, dd, $J=8, 15\text{Hz}$), 6.06 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 6.31 (1H, dd, $J=11, 15\text{Hz}$); FAB-MS m/z 500 (M)⁻.

[実施例B20] (8E, 12E, 14E)-3, 7, 21-トリアセトキシ-6-ヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物B20-1) および (8E, 12E, 14E)-7, 21-ジアセトキシ-3, 6-ジヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物B20-2) および (8E, 12E, 14E)-3, 6, 7,

21-テトラアセトキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-
エボキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物B20-3)

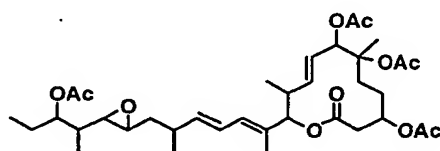


化合物B20-1



化合物B20-2

化合物B20-3



(8E, 12E, 14E)-7-アセトキシ-3, 6, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エボキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (11.0 mg, 20.5 μmol) をジクロロメタン (0.5 mL) に溶解し、 -20°C に冷却後トリエチルアミン (15.0 μL , 107.6 μmol) およびジメチルアミノピリジン (1.1 mg, 9.0 μmol) を加え30分攪拌した後、無水酢酸 (1.0 μL , 10.6 μmol) を加えた。30分間攪拌した後無水酢酸 (1.0 μL , 10.6 μmol) を追加し、さらに1時間後に無水酢酸 (0.5 μL , 5.3 μmol) を追加した。続いて30分後に無水酢酸 (0.5 μL , 5.3 μmol) を追加し、1.5時間攪拌後、メタノール (1 mL) を加え濃縮した。得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィー (MERCK Silica gel 60 F254, 0.5 mm、展開液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 4) にて精製し、表記化合物B20-1 (4.5 mg, 7.3 μmol , 35.4%)、化合物B20-2 (7.2 mg, 12.4 μmol , 60.7%) および化合物B20-3 (0.4 mg, 0.6 μmol , 2.9%) をそれぞれ無色油状物として得た。

化合物B20-1

^1H -NMR Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.86 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 0.88 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.07 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.17 (3H, s), 1.35-1.73 (9H, m), 1.74 (3H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 2.039 (3H, s), 2.044 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.40-2.50 (1H, m), 2.50-2.68 (2H, m), 2.54 (1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 2.65 (1H, dd, $J=4, 15\text{Hz}$), 2.71 (1H, dt, $J=2, 6\text{Hz}$), 4.80-4.93 (2H, m), 4.97 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5.02 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.65 (1H, dd, $J=8, 15\text{Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 6.31 (1H, dd, $J=11, 14\text{Hz}$); FAB-MS m/z 621 (M+H) $^+$.

化合物B20-2

^1H -NMR Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.86 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 0.87 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.07 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.18 (3H, s), 1.30-1.48 (4H, m), 1.50-1.66 (5H, m), 1.74 (3H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 2.04 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.41-2.62 (2H, m), 2.51 (2H, d, $J=4\text{Hz}$), 2.54 (1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 2.71 (1H, dt, $J=2, 6\text{Hz}$), 3.72-3.81 (1H, m), 4.80-4.92 (1H, m), 5.03 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.64 (1H, dd, $J=8, 15\text{Hz}$), 5.69 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 6.08 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 6.31 (1H, dd, $J=11, 15\text{Hz}$); FAB-MS m/z 579 (M+H) $^+$.

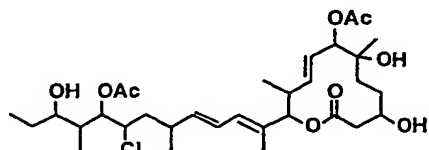
化合物B20-3

^1H -NMR Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.86 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.07 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.39–1.48 (2H, m), 1.53 (3H, s), 1.54–1.71 (3H, m), 1.74 (3H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 1.74–1.88 (1H, m), 2.03 (6H, s), 2.04 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.34 (1H, dt, $J=4, 13\text{Hz}$), 2.39–2.52 (1H, m), 2.54 (1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 2.56–2.67 (1H, m), 2.59 (2H, d, $J=4\text{Hz}$), 2.71 (1H, dt, $J=2, 6\text{Hz}$), 4.83–4.93 (2H, m), 4.98 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5.11 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.63 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.65 (1H, dd, $J=8, 15\text{Hz}$), 5.76 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 6.10 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$); FAB-MS m/z 663 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

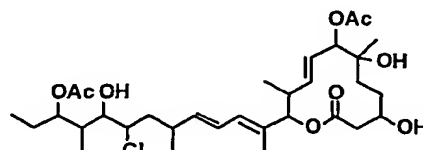
[実施例B21] (8E, 12E, 14E)–7, 19–ジアセトキシ–18–クロロ–3, 6, 21–トリヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチルトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物B21–1) および (8E, 12E, 14E)–7, 21–ジアセトキシ–18–クロロ–3, 6, 19–トリヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチルトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物B21–2) および (8E, 12E, 14E)–3, 7, 19–トリアセトキシ–18–クロロ–6, 21–ジヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチルトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物B21–3) および (8E, 12E, 14E)–7, 19, 21–トリアセトキシ–18–クロロ–3, 6–ジヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチルトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物B21–4) および (8E, 12E, 14E)–3, 7, 19, 21–テトラアセトキシ–18–クロロ–6–ヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチルトリコサ–8, 12, 14–トリエン

—11—オリド (化合物B 21—5) および (8E, 12E, 14E)—3, 7, 21—
—トリアセトキシ—18—クロロ—6, 19—ジヒドロキシ—6, 10, 12, 16,
20—ペンタメチルトリコサ—8, 12, 14—トリエン—11—オリド (化合物B 2
1—6)

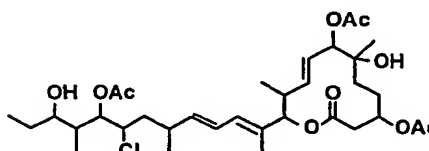
化合物B 21—1



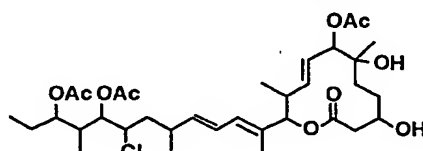
化合物B 21—2



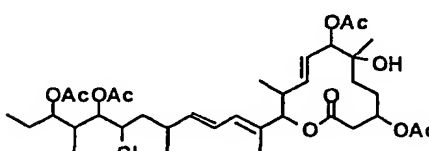
化合物B 21—3



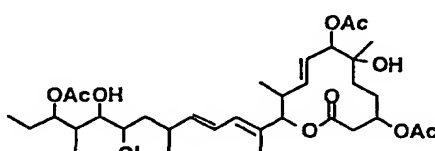
化合物B 21—4



化合物B 21—5



化合物B 21—6



(8E, 12E, 14E)—7—アセトキシ—18—クロロ—3, 6, 19, 21—テ
 トラヒドロキシ—6, 10, 12, 16, 20—ペンタメチルトリコサ—8, 12, 1
 4— (改行の必要なし) トリエン—11—オリド (24. 3mg, 42. 5 μ mol)
 のジクロロメタン (0. 5 mL) 溶液を—20℃に冷却し、ジメチルアミノピリジ
 ン (2. 4mg, 19. 6 μ mol) およびトリエチルアミン (48 μ L, 344 μ m
 ol) を加えた。約5分間攪拌した後、無水酢酸 (6 μ L, 63. 6 μ mol) を滴下
 し同温で約1時間攪拌した。この反応液にメタノール (1mL) を加え、室温まで昇温
 した後濃縮した。得られた粗生成物を preparative HPLC (SHISE
 IDO Capcell pak C18, 10mm I. D. x 250mm, アセト
 ニトリル: 水=50:50, 4. 0mL/min) にて精製し、表記化合物B 21—1
 (5. 8mg, 9. 4 μ mol, 22. 1%), 化合物B 21—2 (2. 6mg, 4.
 2 μ mol, 9. 8%), 化合物B 21—3 (2. 3mg, 3. 5 μ mol, 8. 3%),

化合物B 2 1-4 (3. 7mg, 5. 7 μ mol, 13. 3%), 化合物B 2 1-6 (1. 0mg, 1. 5 μ mol, 3. 5%) および化合物B 2 1-5 (1. 6mg, 2. 2 μ mol, 5. 2%) をそれぞれ無色油状物として得た。

化合物B 2 1-1

^1H -NMR Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0. 88 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0. 89 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0. 92 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1. 05 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1. 18 (3H, s), 1. 32—1. 41 (3H, m), 1. 48—1. 70 (5H, m), 1. 74 (3H, d, $J=0. 7\text{Hz}$), 1. 79—1. 87 (2H, m), 2. 05 (3H, s), 2. 10 (3H, s), 2. 52 (2H, d, $J=3\text{Hz}$), 2. 52—2. 60 (2H, m), 3. 45 (1H, ddd, $J=2, 5, 8\text{Hz}$), 3. 74—3. 81 (1H, m), 4. 30 (1H, dt, $J=3, 11\text{Hz}$), 5. 037 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5. 039 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5. 24 (1H, dd, $J=3, 9\text{Hz}$), 5. 56 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5. 69 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5. 72 (1H, dd, $J=8, 15\text{Hz}$), 6. 08 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 6. 29 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$); FAB-MS m/z 637 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

化合物B 2 1-2

^1H -NMR Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0. 87 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0. 88 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 0. 93 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1. 04 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1. 18 (3H, s), 1. 29—1. 40 (2H, m), 1. 47—1. 74 (5H, m), 1. 74 (3H, d, $J=1. 1\text{Hz}$), 1. 79—1. 89 (2H, m), 2. 02 (3H, s), 2. 05 (3H, s), 2. 51 (2H, d, $J=4\text{Hz}$), 2. 51—2. 61 (2H, m), 3. 53 (1H, dd, $J=4, 8\text{Hz}$), 3. 74—3. 80 (1H, m), 4. 20 (1H, ddd, $J=3, 4, 11\text{Hz}$), 5. 04 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5. 23 (1H, ddd, $J=2, 6, 8\text{Hz}$), 5. 56 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.

6.9 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.74 (1H, dd, $J=8, 15\text{Hz}$),
6.07 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 6.29 (1H, dd, $J=11, 15\text{Hz}$);
FAB-MS m/z 637 ($M+\text{Na}$)⁺.

化合物B21-3

¹H-NMR Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88
6 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.889 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.92 (3H,
t, $J=7\text{Hz}$), 1.05 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.17 (3H, s), 1.3
2-1.73 (7H, m), 1.74 (3H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 1.79-1.8
7 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.10 (3H, s),
2.52-2.68 (4H, m), 3.45 (1H, ddd, $J=2, 5, 10\text{Hz}$),
4.30 (1H, dt, $J=3, 11\text{Hz}$), 4.98 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5.
02 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.24 (1H, dd, $J=3, 9\text{Hz}$), 5.57
(1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$),
5.72 (1H, dd, $J=8, 15\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 6.
29 (1H, dd, $J=10, 14\text{Hz}$); FAB-MS m/z 657 ($M+\text{H}$)⁺.

化合物B21-4

¹H-NMR Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.87
(3H, t, $J=8\text{Hz}$), 0.88 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.99 (3H, d,
 $J=7\text{Hz}$), 1.04 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.18 (3H, s), 1.27-
1.40 (2H, m), 1.46-1.70 (5H, m), 1.74 (3H, d, $J=0$.
7Hz), 1.74-1.82 (1H, m), 2.00 (3H, s), 2.045 (3H,
s), 2.052 (3H, s), 2.09-2.18 (1H, m), 2.52 (2H, d,
 $J=4\text{Hz}$), 2.52-2.60 (2H, m), 3.73-3.80 (1H, m), 4.
32 (1H, dt, $J=4, 11\text{Hz}$), 4.85-4.92 (1H, m), 5.04 (2
H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.09 (1H, dd, $J=4, 9\text{Hz}$), 5.56 (1H,
dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.69 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.71

(1H, dd, $J=8, 15\text{Hz}$), 6.08 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 6.29 (1H, dd, $J=11, 15\text{Hz}$); FAB-MS m/z 679 ($M+\text{Na}$)⁺.

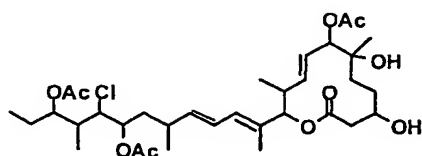
化合物B21-6

¹H-NMR Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.876 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 0.881 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.93 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.04 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.17 (3H, s), 1.32-1.73 (7H, m), 1.73 (3H, d, $J=0.7\text{Hz}$), 1.79-1.88 (2H, m), 2.02 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.52-2.68 (4H, m), 3.53 (1H, dd, $J=4\text{Hz}$), 4.19 (1H, dt, $J=3, 11\text{Hz}$), 4.98 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5.02 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.23 (1H, ddd, $J=2, 6, 14\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.74 (1H, dd, $J=7, 15\text{Hz}$), 6.08 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 6.29 (1H, dd, $J=11, 15\text{Hz}$); FAB-MS m/z 679 ($M+\text{Na}$)⁺.

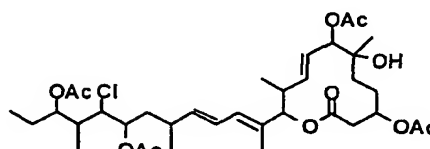
化合物B21-5

¹H-NMR Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.86 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.99 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.04 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.17 (3H, s), 1.32-1.70 (7H, m), 1.74 (3H, s), 1.75-1.82 (1H, m), 2.00 (3H, s), 2.037 (3H, s), 2.045 (3H, s), 2.054 (3H, s), 2.102-2.16 (1H, m), 2.50-2.68 (4H, m), 4.32 (1H, dt, $J=3, 11\text{Hz}$), 4.98 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5.02 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.09 (1H, dd, $J=4, 9\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.711 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.713 (1H, dd, $J=8, 15\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 6.29 (1H, dd, $J=11, 15\text{Hz}$); FAB-MS m/z 699 ($M+\text{H}$)⁺.

[実施例B 2 2] (8 E, 1 2 E, 1 4 E) - 7, 1 8, 2 1 - トリアセトキシ - 1 9 - クロロ - 3, 6 - ジヒドロキシ - 6, 1 0, 1 2, 1 6, 2 0 - ペンタメチルトリコサ - 8, 1 2, 1 4 - トリエン - 1 1 - オリド (化合物B 2 2 - 1) および (8 E, 1 2 E, 1 4 E) - 3, 7, 1 8, 2 1 - テトラアセトキシ - 1 9 - クロロ - 6 - ヒドロキシ - 6, 1 0, 1 2, 1 6, 2 0 - ペンタメチルトリコサ - 8, 1 2, 1 4 - トリエン - 1 1 - オリド (化合物B 2 2 - 2)



化合物B 2 2 - 1



化合物B 2 2 - 2

(8 E, 1 2 E, 1 4 E) - 7 - アセトキシ - 1 9 - クロロ - 3, 6, 1 8, 2 1 - テトラヒドロキシ - 6, 1 0, 1 2, 1 6, 2 0 - ペンタメチルトリコサ - 8, 1 2, 1 4 - トリエン - 1 1 - オリド (2 0. 2 mg, 3 5. 3 μ mol) のジクロロメタン (0. 5 mL) 溶液を - 2 0 $^{\circ}$ C に冷却し、ジメチルアミノピリジン (1. 5 mg, 1 2. 3 μ mol) およびトリエチルアミン (4 0 μ L, 2 8 9 μ mol) を加えた。約 5 分間攪拌した後、無水酢酸 (5 μ L, 5 2. 9 μ mol) を滴下し同温で約 1 時間攪拌し、さらに無水酢酸 (5 μ L, 5 2. 9 μ mol) を滴下し同温で約 1 時間攪拌した。この反応液にメタノール (1 mL) を加え、室温まで昇温した後濃縮した。得られた粗生成物を preparative HPLC (SHISEIDO Capcell pak C18, 10 mm I. D. x 250 mm, アセトニトリル : 水 = 50 : 50, 4. 0 mL/min) にて精製し表記化合物B 2 2 - 1 (5. 6 2 mg, 8. 5 5 μ mol, 2 4. 2 %) および化合物B 2 2 - 2 (3. 1 7 mg, 4. 8 2 μ mol, 1 3. 7 %) をそれぞれ無色油状物として得た。

化合物B 2 2-1

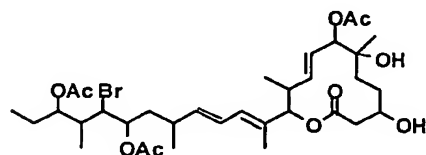
^1H -NMR Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.86 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.03 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.06 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.18 (3H, s), 1.28-1.42 (2H, m), 1.51-1.70 (5H, m), 1.73 (3H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 1.76-1.86 (1H, m), 2.02 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.25-2.36 (1H, m), 2.48-2.61 (3H, m), 3.73-3.82 (1H, m), 4.06 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 4.79-4.86 (1H, m), 4.96-5.02 (1H, m), 5.04 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.05 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=9, 15\text{Hz}$), 5.69 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 6.23 (1H, dd, $J=11, 15\text{Hz}$); FAB-MS m/z 679 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

化合物B 2 2-2

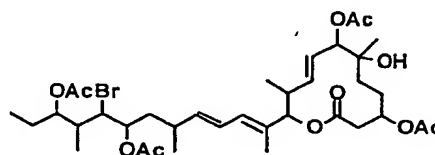
^1H -NMR Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.86 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.03 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.06 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.17 (3H, s), 1.34-1.71 (7H, m), 1.72 (3H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 1.79-1.87 (1H, m), 1.99-2.08 (1H, m), 2.02 (3H, s), 2.037 (3H, s), 2.040 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.26-2.35 (1H, m), 2.53-2.68 (3H, m), 4.06 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 4.95-5.02 (2H, m), 4.96-5.03 (1H, m), 4.98 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5.02 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.566 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.572 (1H, dd, $J=8, 15\text{Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 6.22 (1H, dd, $J=11, 15\text{Hz}$); FAB-MS m/z 699 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例B 2 3] (8 E, 1 2 E, 1 4 E) - 7, 1 8, 2 1 - トリアセトキシ - 1 9 -
プロモ - 3, 6 - ジヒドロキシ - 6, 1 0, 1 2, 1 6, 2 0 - ペンタメチルトリコサ
- 8, 1 2, 1 4 - トリエン - 1 1 - オリド (化合物B 2 3 - 1) および (8 E, 1 2
E, 1 4 E) - 3, 7, 1 8, 2 1 - テトラアセトキシ - 1 9 - プロモ - 6 - ヒドロキ
シ - 6, 1 0, 1 2, 1 6, 2 0 - ペンタメチルトリコサ - 8, 1 2, 1 4 - トリエン
- 1 1 - オリド (化合物B 2 3 - 2)

化合物B 2 3 - 1



化合物B 2 3 - 2



(8 E, 1 2 E, 1 4 E) - 7 - アセトキシ - 1 9 - プロモ - 3, 6, 1 8, 2 1 - テ
 トラヒドロキシ - 6, 1 0, 1 2, 1 6, 2 0 - ペンタメチルトリコサ - 8, 1 2, 1
 4 - トリエン - 1 1 - オリド (1 7. 0 mg, 2 7. 5 μ mol) のジクロロメタン (0.
 4 mL) 溶液を - 2 0 $^{\circ}$ C に冷却し、ジメチルアミノピリジン (1. 8 mg, 1 4. 7 μ
 mol) およびトリエチルアミン (3 0 μ L, 2 1 6 μ mol) を加えた。約 5 分間攪
 拌した後、無水酢酸 (5 μ L, 5 2. 9 μ mol) を滴下し同温で約 1 時間攪拌し、さ
 らに無水酢酸 (3 μ L, 3 1. 7 μ mol) を滴下し同温で約 1 時間攪拌した。この反
 応液にメタノール (1 mL) を加え、室温まで昇温した後濃縮した。得られた粗生成物
 を preparative HPLC (SHISEIDO Capcell pak
 C18, 1 0 mm I. D. x 2 5 0 mm, アセトニトリル : 水 = 5 0 : 5 0 \rightarrow 6 0 :
 4 0, 4. 0 mL/min) にて精製し、表記化合物 B 2 3 - 1 (5. 9 0 mg, 8.
 4 1 μ mol, 3 0. 6 %) および化合物 B 2 3 - 2 (3. 9 1 mg, 5. 2 6 μ m
 ol, 1 9. 1 %) をそれぞれ無色油状物として得た。

化合物B 2 3-1

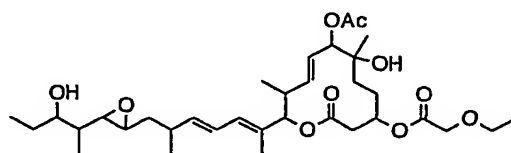
^1H -NMR Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.86 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.05 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.06 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.18 (3H, s), 1.30-1.41 (2H, m), 1.53-1.78 (4H, m), 1.73 (3H, d, $J=0.7\text{Hz}$), 1.89-1.90 (1H, m), 1.93-2.02 (1H, m), 2.03 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.25-2.37 (1H, m), 2.50-2.62 (3H, m), 3.74-3.82 (1H, m), 4.16 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 4.80-4.85 (1H, m), 4.94 (1H, ddd, $J=2, 6, 10\text{Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.05 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.58 (1H, dd, $J=8, 15\text{Hz}$), 5.69 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 6.23 (1H, dd, $J=11, 15\text{Hz}$); FAB-MS m/z 723 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

化合物B 2 3-2

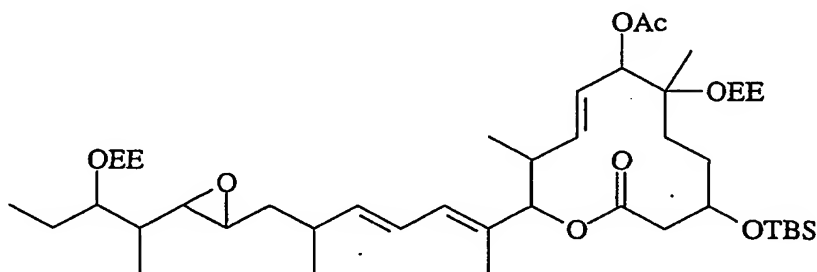
^1H -NMR Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.86 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 0.91 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.05 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.06 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.17 (3H, s), 1.35-1.77 (7H, m), 1.73 (3H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 1.82-1.91 (1H, m), 1.95-2.04 (1H, m), 2.03 (3H, s), 2.038 (3H, s), 2.043 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.25-2.36 (1H, m), 2.54-2.68 (3H, m), 4.16 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 4.79-4.85 (2H, m), 4.94 (1H, ddd, $J=2, 6, 10\text{Hz}$), 4.99 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5.02 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.58 (1H, dd, $J=8, 15\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 6.10 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 6.23 (1H, dd, $J=11, 15\text{Hz}$); FAB-MS m/z 743 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 B 2 4] (8 E, 1 2 E, 1 4 E) - 7 - アセトキシ - 3 - エトキシアセトキシ - 6, 2 1 - ジヒドロキシ - 6, 1 0, 1 2, 1 6, 2 0 - ペンタメチル - 1 8, 1 9 - エポキシトリコサ - 8, 1 2, 1 4 - トリエン - 1 1 - オリド (化合物 B 2 4)

化合物 B 2 4



(8 E, 1 2 E, 1 4 E) - 7 - アセトキシ - 3 - t - ブチルジメチルシロキシ - 6, 2 1 - ビス (1 - エトキシエトキシ) - 6, 1 0, 1 2, 1 6, 2 0 - ペンタメチル - 1 8, 1 9 - エポキシトリコサ - 8, 1 2, 1 4 - トリエン - 1 1 - オリド

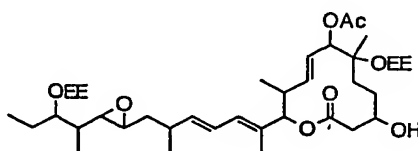


(8 E, 1 2 E, 1 4 E) - 7 - アセトキシ - 3 - t - ブチルジメチルシロキシ - 6, 2 1 - ジヒドロキシ - 6, 1 0, 1 2, 1 6, 2 0 - ペンタメチル - 1 8, 1 9 - エポキシトリコサ - 8, 1 2, 1 4 - トリエン - 1 1 - オリド (1 4 6 mg, 0. 2 2 mmol) のジクロロメタン溶液 5 mL にエチルビニルエーテル (4 8 5 mg, 6. 7 mmol) 及びパラトルエンスルホン酸ピリジニウム (2 8 mg, 0. 1 1 mmol) を室温で加えた。この混合物を室温で 1 8 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈した後、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Kanto silica g

el 60N spherical, neutral, 40-100 μ m、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝70：30）にて精製し表記化合物（112mg, 63%）を無色油状物として得た。

ESI-MS m/z 817 ($M+Na$)⁺.

(8E, 12E, 14E)－7－アセトキシ－6, 21－ビス(1－エトキシエトキシ)－3－ヒドロキシ－6, 10, 12, 16, 20－ペンタメチル－18, 19－エポキシトリコサ－8, 12, 14－トリエン－11－オリド

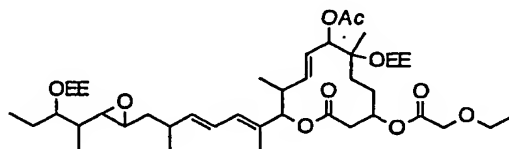


(8E, 12E, 14E)－7－アセトキシ－3－*t*－ブチルジメチルシロキシ－6, 21－ビス(1－エトキシエトキシ)－6, 10, 12, 16, 20－ペンタメチル－18, 19－エポキシトリコサ－8, 12, 14－トリエン－11－オリド(19mg, 0.024mmol)のテトラヒドロフラン溶液0.5mLに1.0Mのテトラブチルアンモニウムフルオリド(0.026mmol)のテトラヒドロフラン溶液0.026mLを室温に加えた。この混合物を室温で2時間攪拌した。さらに1.0Mのテトラブチルアンモニウムフルオリド(0.026mmol)のテトラヒドロフラン溶液0.026mLを室温に加えた。反応液を酢酸エチルにて希釈した後、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Kanto silica gel 60N spherical, neutral, 40-100 μ m、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝70：30)にて精製し表記化合物（112mg, 63%）を無色油状物として得た。

ESI-MS m/z 703 ($M+Na$)⁺.

(8E, 12E, 14E)－7－アセトキシ－3－エトキシアセトキシ－6, 21－ビ

ス(1-エトキシエトキシ)-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド

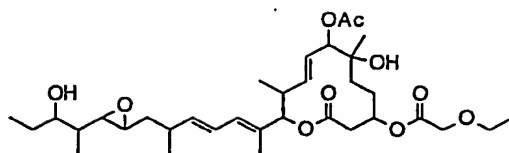


(8E, 12E, 14E)-7-アセトキシ-6, 21-ジ(1-エトキシエトキシ)-3-ヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド(13mg, 0.016mmol)にエトキシ酢酸(8.2mg, 0.079mmol)のジクロロメタン溶液1.6mLを室温で加えさらにジシクロヘキシルカルボジイミド(20mg, 0.094mmol)及びジメチルアミノピリジン(1.9mg, 0.016mmol)を室温で加えた。この混合物を室温で6時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈した後、セライトを通して濾過した。濾液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Kanto silica gel 60N spherical, neutral, 40-100 μ m、溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=70:30)にて精製し表記化合物(11mg, 91%)を無色油状物として得た。

ESI-MS m/z 789 ($M+Na$)⁺.

(8E, 12E, 14E)-7-アセトキシ-3-エトキシアセトキシ-6, 21-ジヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド(化合物B24)

化合物B24



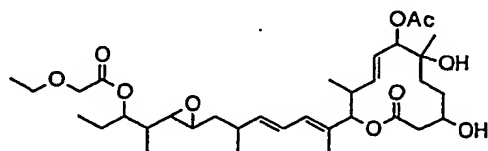
(8E, 12E, 14E)－7－アセトキシ－3－エトキシアセトキシ－6, 21－ビス(1－エトキシエトキシ)－6, 10, 12, 16, 20－ペンタメチル－18, 19－エポキシトリコサ－8, 12, 14－トリエン－11－オリド(6. 0mg, 0. 0078mmol)のメタノール1. 0mL溶液にパラトルエンスルホン酸ピリジニウム(9. 8mg, 0. 039mmol)を室温にて加え、同温で15時間攪拌した。反応液を酢酸エチル15mLにて希釈した後、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィー(MERCK Silicagel 60 F254, 0. 2mm, 展開液；酢酸エチル)にて精製し表記化合物(1. 7mg, 35%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0. 88 (3H, d, $J=6. 4\text{Hz}$), 0. 89 (3H, d, $J=6. 8\text{Hz}$), 0. 93 (3H, t, $J=7. 2\text{Hz}$), 1. 08 (3H, d, $J=6. 8\text{Hz}$), 1. 18 (3H, s), 1. 21 (3H, t, $J=7. 2\text{Hz}$), 1. 28－1. 72 (9H, m), 1. 74 (3H, s), 2. 06 (3H, s), 2. 39－2. 74 (6H, m), 3. 46－3. 52 (1H, m), 3. 54－3. 63 (2H, m), 4. 11 (2H, s), 4. 88－4. 98 (1H, d, $J=10. 8\text{Hz}$), 4. 98 (1H, d, $J=10. 8\text{Hz}$), 5. 02 (1H, d, $J=9. 6\text{Hz}$), 5. 56 (1H, dd, $J=9. 6, 15. 2\text{Hz}$), 5. 66 (1H, dd, $J=8. 4, 14. 4\text{Hz}$), 5. 72 (1H, dd, $J=9. 6, 15. 2\text{Hz}$), 6. 09 (1H, d, $J=10. 4\text{Hz}$), 6. 32 (1H, dd, $J=10. 4, 14. 8\text{Hz}$); ESI-MS m/z 645 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

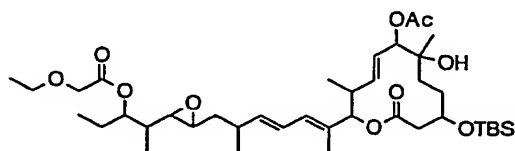
[実施例B25] (8E, 12E, 14E)－7－アセトキシ－21－エトキシアセトキ

シー 3, 6-ジヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物 B 25)

化合物 B 25



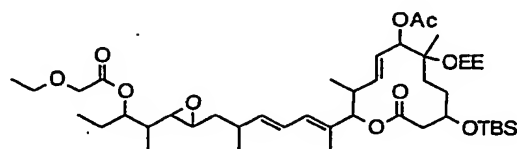
(8E, 12E, 14E)-7-acetoxy-3-t-butyl-2,2-dimethyl-21-ethoxy-6-hydroxy-6, 10, 12, 16, 20-pentamethyl-18, 19-epoxytricos-8, 12, 14-triene-11-olide



(8E, 12E, 14E)-7-acetoxy-3-t-butyl-2,2-dimethyl-21-ethoxy-6-hydroxy-6, 10, 12, 16, 20-pentamethyl-18, 19-epoxytricos-8, 12, 14-triene-11-olide (29 mg, 0.044 mmol) のジクロロメタン溶液 3 mL にエトキシ酢酸 (23 mg, 0.22 mmol)、ジシクロヘキシルカルボジイミド (55 mg, 0.27 mmol) 及びジメチルアミノピリジン (5.4 mg, 0.27 mmol) を室温で加えた。この混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈した後、セライトを通して濾過した。濾液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Kanto silica gel 60N spherical, neutral, 40-100 μ m、溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=70:30) にて精製し表記化合物 (28 mg, 85%) を無色油状物として得た。

ESI-MS m/z 759 ($M+Na$)⁺.

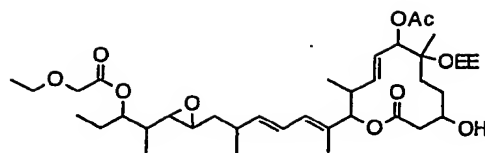
(8E, 12E, 14E)-7-アセトキシ-3-t-ブチルジメチルシロキシ-21-エトキシアセトキシ-6-(1-エトキシエトキシ)-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド



7-アセトキシ-3-t-ブチルジメチルシロキシ-21-エトキシアセトキシ-6-ヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (27 mg, 0.036 mmol) のジクロロメタン溶液 1.5 mL にエチルビニルエーテル (82 mg, 1.1 mmol)、パラトルエンスルホン酸ピリジニウム (9.2 mg, 0.036 mmol) を室温で加えた。この混合物を室温で 17 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈した後、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Kanto silica gel 60N spherical, neutral, 40-100 μ m、溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=80:20) にて精製し表記化合物 (16 mg, 54%) を無色油状物として得た。

ESI-MS m/z 831 ($M+Na$)⁺.

(8E, 12E, 14E)-7-アセトキシ-21-エトキシアセトキシ-6-(1-エトキシエトキシ)-3-ヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド

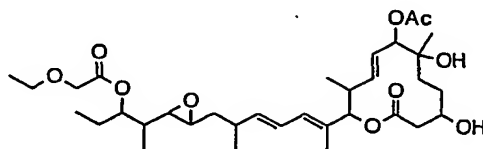


(8E, 12E, 14E)－7－アセトキシ－3－t－ブチルジメチルシロキシ－21－エトキシアセトキシ－6－(1－エトキシエトキシ)－6, 10, 12, 16, 20－ペンタメチル－18, 19－エポキシトリコサ－8, 12, 14－トリエン－11－オリド (15mg, 0.018mmol) のテトラヒドロフラン溶液1mLに1.0Mのテトラブチルアンモニウムフルオリド (0.037mmol) のテトラヒドロフラン溶液0.037mLを室温で加えた。この混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈した後、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Kanto silica gel 60N spherical, neutral, 40-100 μ m、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝50：50) にて精製し表記化合物 (8.8mg, 68%) を無色油状物として得た。

ESI-MS m/z 717 ($M+Na$)⁺.

(8E, 12E, 14E)－7－アセトキシ－21－エトキシアセトキシ－3, 6－ジヒドロキシ－6, 10, 12, 16, 20－ペンタメチル－18, 19－エポキシトリコサ－8, 12, 14－トリエン－11－オリド (化合物B25)

化合物B25



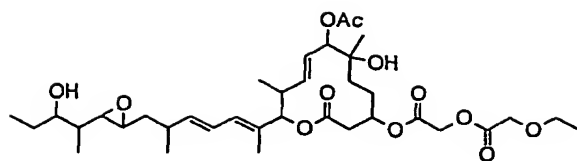
(8E, 12E, 14E)－7－アセトキシ－21－エトキシアセトキシ－6－(1－エトキシエトキシ)－3－ヒドロキシ－6, 10, 12, 16, 20－ペンタメチル－

18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (8.0 mg, 0.012 mmol) のメタノール 1.0 mL 溶液にパラトルエンスルホン酸ピリジニウム (29 mg, 0.12 mmol) を室温にて加え、同温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈した後、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィー (MERCK Silicagel 60 F254, 0.25 mm, 展開液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1:2) にて精製し表記化合物 (4.0 mg, 56%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm): 0.87 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 0.90 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.07 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.18 (3H, s), 1.21 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.24-1.70 (9H, m), 1.74 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.41-2.50 (1H, m), 2.51 (2H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 2.55 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{ Hz}$), 2.54-2.60 (1H, m), 2.72 (1H, dt, $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$), 3.58 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.74-3.81 (1H, m), 4.11 (2H, s), 4.94-5.00 (2H, m), 5.03 (1H, d, $J=10.8\text{ Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{ Hz}$), 5.64 (1H, dd, $J=8.0, 14.8\text{ Hz}$), 5.69 (1H, dd, $J=9.6, 14.8\text{ Hz}$), 6.08 (1H, d, $J=10.8\text{ Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=10.8, 14.8\text{ Hz}$); ES I-MS m/z 645 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[実施例 B 26] (8E, 12E, 14E)-7-アセトキシ-3-エトキシアセチルアセトキシ-6, 21-ジヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物 B 26)

化合物 B 26

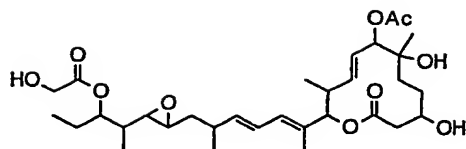


実施例B24の合成と同様な合成経路で(8E, 12E, 14E)ー7ーアセトキシー6, 21ービス(1ーエトキシエトキシ)ー3ーヒドロキシー6, 10, 12, 16, 20ーペンタメチルー18, 19ーエポキシトリコサー8, 12, 14ートリエンー11ーオリドにエトキシアセチル酢酸を縮合させた後に表記化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.18 (3H, s), 1.21 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.26–1.72 (9H, m), 1.74 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.42–2.52 (1H, m), 2.54–2.62 (1H, m), 2.63 (2H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 2.65 (1H, dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$), 2.72 (1H, dt, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 3.46–3.52 (1H, m), 3.62 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.24 (2H, s), 4.72 (2H, s), 4.93–4.97 (1H, m), 4.99 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 5.02 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.66 (1H, dd, $J=8.4, 14.8\text{Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 703 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[実施例B27] (8E, 12E, 14E)ー7ーアセトキシー3, 6ージヒドロキシー21ーヒドロキシアセトキシー6, 10, 12, 16, 20ーペンタメチルー18, 19ーエポキシトリコサー8, 12, 14ートリエンー11ーオリド (化合物B27)

化合物B 2 7

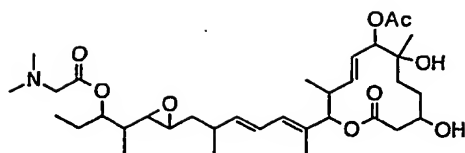


実施例B 2 5の合成と同様な合成経路で(8 E, 1 2 E, 1 4 E)ー7ーアセトキシー6, 2 1ージヒドロキシー3ーtーブチルジメチルシロキシー6, 1 0, 1 2, 1 6, 2 0ーペンタメチルー1 8, 1 9ーエポキシトリコサー8, 1 2, 1 4ートリエンー1 1ーオリドにエトキシアセチル酢酸を縮合させた後に表記化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm): δ (ppm) 0. 8 7 (3H, d, $J=6. 4\text{ Hz}$), 0. 8 9 (3H, d, $J=7. 2\text{ Hz}$), 0. 9 0 (3H, t, $J=7. 2\text{ Hz}$), 1. 0 7 (3H, d, $J=6. 8\text{ Hz}$), 1. 1 8 (3H, s), 1. 2 8–1. 7 0 (9H, m), 1. 7 4 (3H, d, $J=1. 2\text{ Hz}$), 2. 0 6 (3H, s), 2. 4 1–2. 5 0 (1H, m), 2. 5 0–2. 6 0 (1H, m), 2. 5 2 (2H, d, $J=4\text{ Hz}$), 2. 5 6 (1H, dd, $J=2. 0, 8. 0\text{ Hz}$), 2. 7 2 (1H, dt, $J=2. 4, 6. 0\text{ Hz}$), 3. 7 4–3. 8 2 (1H, m), 4. 1 3 (2H, s), 4. 9 6–5. 2 0 (2H, m), 5. 0 4 (1H, d, $J=9. 6\text{ Hz}$), 5. 6 0 (1H, dd, $J=10. 0, 15. 2\text{ Hz}$), 5. 6 5 (1H, dd, $J=8. 4, 15. 2\text{ Hz}$), 5. 6 9 (1H, dd, $J=9. 6, 15. 2\text{ Hz}$), 6. 0 8 (1H, d, $J=10. 8\text{ Hz}$), 6. 3 2 (1H, dd, $J=10. 8, 14. 4\text{ Hz}$); ESI-MS m/z 617 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[実施例B 2 8] (8 E, 1 2 E, 1 4 E)ー7ーアセトキシー3, 6ージヒドロキシー6, 1 0, 1 2, 1 6, 2 0ーペンタメチルー2 1ージメチルアミノアセトキシー1 8, 1 9ーエポキシトリコサー8, 1 2, 1 4ートリエンー1 1ーオリド (化合物B 2 8)

化合物B 2 8

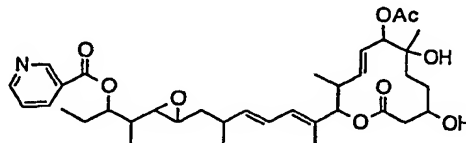


実施例B 25の合成と同様な合成方法で(8E, 12E, 14E)-7-アセトキシ-3-t-ブチルジメチルシロキシ-21-ジメチルアミノアセトキシ-6-ヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリドを合成した、本化合物(4.0mg, 0.0054mmol)にトリフルオロ酢酸:テトラヒドロフラン:H₂O=1:10:5の混合溶液1.5mLを加え2時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、これを酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、MgSO₄で乾燥し、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィー(MERCK Silicagel 60 F254, 0.25mm, 展開液;ヘキサン:酢酸エチル=1:2)にて精製し表記化合物(1.0mg, 29%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.86-0.91 (6H, m), 0.90 (3H, t, J=7.2Hz), 1.07 (3H, d, J=6.8Hz), 1.18 (3H, s), 1.26-1.71 (9H, m), 1.74 (3H, d, J=0.8Hz), 2.06 (3H, s), 2.34 (6H, s), 2.41-2.50 (1H, m), 2.52 (2H, d, J=4.0Hz), 2.55 (1H, dd, J=2.0, 8.4Hz), 2.50-2.58 (1H, m), 2.71 (1H, dt, J=2.0, 5.6Hz), 3.24 (2H, s), 3.74-3.82 (1H, m), 4.94-5.00 (1H, m), 5.04 (2H, d, J=9.6Hz), 5.56 (1H, dd, J=9.6, 15.2Hz), 5.64 (1H, dd, J=8.0, 15.2Hz), 5.69 (1H, dd, J=9.6, 15.2Hz), 6.08 (1H, d, J=11.2Hz), 6.32 (1H, dd, J=10.8, 14.8Hz); ES I-MS m/z 622 (M+H)⁺.

[実施例B29] (8E, 12E, 14E) -7-アセトキシ-3, 6-ジヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-2,1-ニコチノキシ-18, 19-エボキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物B29)

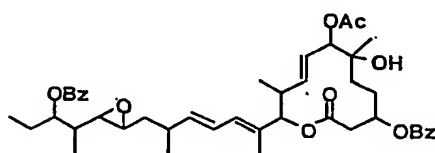
化合物B29



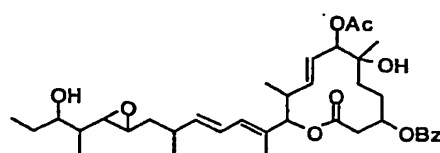
実施例B25と同様な合成方法で21位置換基としてニコチン酸を用いて表記化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.86 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.01 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.04 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.18 (3H, s), 1.24-1.84 (9H, m), 1.72 (3H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 2.06 (3H, s), 2.40-2.48 (1H, m), 2.51 (2H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 2.50-2.59 (1H, m), 2.62 (1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$); 2.75 (1H, dt, $J=2.0, 5.6\text{Hz}$), 3.72-3.83 (1H, m), 5.03 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 5.17-5.24 (1H, m), 5.55 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.60 (1H, dd, $J=8.8, 14.8\text{Hz}$), 5.69 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 6.06 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 6.29 (1H, dd, $J=11.2, 14.4\text{Hz}$), 7.59 (1H, ddd, $J=1.2, 4.8, 8.0\text{Hz}$), 8.41 (1H, ddd, $J=1.6, 1.6, 8.0\text{Hz}$), 8.76 (1H, dd, $J=1.6, 4.8\text{Hz}$), 9.13 (1H, dd, $J=0.8, 2.0\text{Hz}$); ESI-MS m/z 664 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[実施例B30] (8E, 12E, 14E)－7－アセトキシ－3, 21－ジベンゾイロキシ－6－ヒドロキシ－6, 10, 12, 16, 20－ペンタメチル－18, 19－エポキシトリコサ－8, 12, 14－トリエン－11－オリド (化合物B30-1) および (8E, 12E, 14E)－7－アセトキシ－3－ベンゾイロキシ－6, 21－ジヒドロキシ－6, 10, 12, 16, 20－ペンタメチル－18, 19－エポキシトリコサ－8, 12, 14－トリエン－11－オリド (化合物B30-2) および (8E, 12E, 14E)－7－アセトキシ－21－ベンゾイロキシ－3, 6－ジヒドロキシ－6, 10, 12, 16, 20－ペンタメチル－18, 19－エポキシトリコサ－8, 12, 14－トリエン－11－オリド (化合物B30-3)

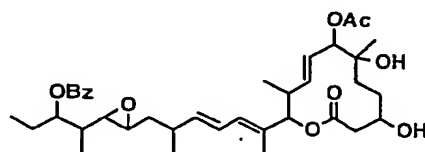


化合物B30-1



化合物B30-2

化合物B30-3



(8E, 12E, 14E)－7－アセトキシ－3, 6, 21－トリヒドロキシ－6, 10, 12, 16, 20－ペンタメチル－18, 19－エポキシトリコサ－8, 12, 14－トリエン－11－オリド (55.6 mg, 103.6 μmol) のジクロロメタン (1.0 mL) 溶液を氷冷し、ジメチルアミノピリジン (40.0 mg, 327.4 μmol) を加えた。約30分間攪拌した後、塩化ベンゾイル (19.0 μL , 163.5 μmol) を加え室温まで昇温した。2.5時間攪拌した後、酢酸エチル (10 mL) で希釈し、精製水 (2 mL) で2回および飽和食塩水 (2 mL) で洗浄した。得られた

有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥し、濾過後濃縮した。得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィー（酢酸エチル, MERCK Silicagel 60 F254, 0.5 mm）にて精製し、表記化合物B30-1（15.0mg, 20.1 μ mol; 19.4%）、化合物B30-2（24.8mg, 38.7 μ mol, 37.4%）および化合物B30-3（3.8mg, 5.9 μ mol, 5.7%）をそれぞれ無色油状物として得た。

化合物B30-1

^1H -NMR Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.92 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 0.98 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.01 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.20 (3H, s), 1.32–1.41 (1H, m), 1.42–1.51 (1H, m), 1.53–1.68 (3H, m), 1.70–1.82 (4H, m), 1.73 (3H, d, $J=0.7\text{Hz}$), 2.06 (3H, s), 2.35–2.47 (1H, m), 2.55–2.78 (5H, m), 5.02 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.08–5.15 (1H, m), 5.17 (1H, dt, $J=5, 7\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=9, 15\text{Hz}$), 5.62 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.74 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 6.08 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 6.28 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 7.43–7.50 (4H, m), 7.58–7.62 (2H, m), 7.99–8.02 (2H, m), 8.03–8.08 (2H, m); FAB-MS m/z 745 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

化合物B30-2

^1H -NMR Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.06 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.14–1.21 (1H, m), 1.20 (3H, s), 1.41–1.54 (4H, m), 1.59–1.68 (2H, m), 1.68–1.80 (2H, m), 1.75 (3H, s), 2.06 (3H, s),

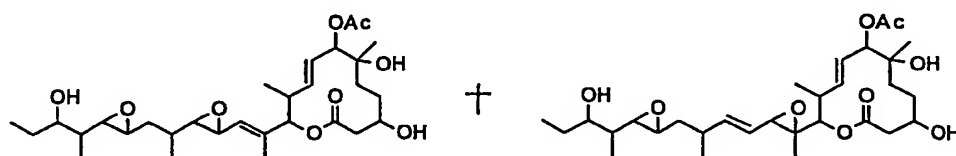
2. 40—2. 50 (1H, m), 2. 56—2. 72 (2H, m), 2. 64 (1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 2. 69 (1H, dd, $J=3, 15\text{Hz}$), 2. 76 (1H, dd, $J=4, 15\text{Hz}$), 3. 50 (1H, dt, $J=4, 8\text{Hz}$), 5. 03 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5. 06 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5. 03—5. 14 (1H, m), 5. 62 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5. 66 (1H, dd, $J=8, 15\text{Hz}$), 5. 74 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 6. 11 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 6. 32 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 7. 43—7. 50 (2H, m), 7. 58—7. 62 (1H, m), 8. 03—8. 08 (2H, m); FAB-MS m/z 639 (M-H)⁻.

化合物B30-3

¹H-NMR Spectrum (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0. 86 (3H, d; $J=7\text{Hz}$), 0. 92 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 0. 99 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1. 02 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1. 18 (3H, s), 1. 33—1. 44 (3H, m), 1. 54—1. 70 (4H, m), 1. 72 (3H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 1. 72—1. 84 (2H, m), 2. 06 (3H, s), 2. 48—2. 50 (1H, m), 2. 51 (2H, d, $J=3\text{Hz}$), 2. 50—2. 62 (1H, m), 2. 60 (1H, dd, $J=2, 7\text{Hz}$), 2. 74 (1H, dt, $J=2, 6\text{Hz}$), 3. 72—3. 80 (1H, m), 5. 03 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5. 04 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5. 18 (1H, dt, $J=5, 7\text{Hz}$), 5. 55 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5. 57 (1H, dd, $J=8, 15\text{Hz}$), 5. 69 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 6. 05 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 6. 28 (1H, dd, $J=11, 15\text{Hz}$), 7. 46—7. 53 (2H, m), 7. 59—7. 65 (1H, m), 7. 99—8. 05 (2H, m); FAB-MS m/z 641 (M+H)⁺.

[実施例B31] (8E, 12E)-7-アセトキシ-3, 6, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-14, 15, 18, 19-ジエポキシト

リコサ-8, 12-ジエン-11-オリドおよび (8E, 14E)-7-アセトキシ-3, 6, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-12, 13, 18, 19-ジエポキシトリコサ-8, 14-ジエン-11-オリド (化合物B 31)



化合物B 31

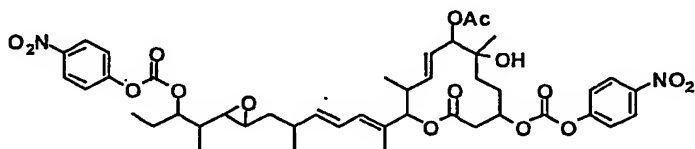
(8E, 12E, 14E)-7-アセトキシ-3, 6, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (21.7mg, 40.4 μmol) の塩化メチレン (0.5mL) 溶液を-30℃に冷却し、MCPBA (26.4mg, 76.5 μmol) を加え、17.5間攪拌した。室温まで昇温した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1.0mL) を加えクロロホルム (12mL) にて抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し濾過後濃縮した。得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィー (MERCK Silicagel 60 F254, 0.5mm, 展開液; トルエン: アセトン=1:1) にて精製し、表記混合物 (9.3mg, 16.8 μmol , 41.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.83-0.97 (23.6H, m), 0.98-1.12 (13.2H), 1.15-1.19 (8.7H, m), 1.21-1.40 (13.4H, m), 1.43-1.65 (17.8H, m), 1.70-1.84 (6.9H, m), 2.03-2.06 (8.9H, m), 2.43-2.77 (15.5H, m), 2.84-2.88 (1.6H, m), 3.40-3.47 (2.5H, m), 3.47-3.56 (2.7H, m), 3.70

—3.80 (3.0H, m), 4.48—4.52 (1.0H, m), 5.00—5.08 (4.3H, m), 5.19—5.23 (1.4H, m), 5.39—5.46 (1.2H, m), 5.50—5.72 (5.91H, m), 5.92—6.00 (1.0H, m); FAB-MS m/z 553 (M+H)⁺.

[実施例B32] (8E, 12E, 14E) —7—アセトキシ—6—ヒドロキシ—6, 10, 12, 16, 20—ペンタメチル—3, 21—ジ(4—ニトロフェノキシカーボキシ)—18, 19—エポキシトリコサ—8, 12, 14—トリエン—11—オリド(化合物B32)

化合物B32

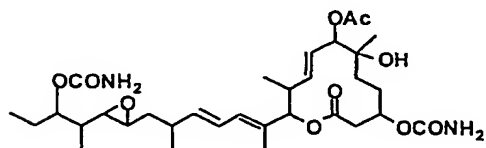


(8E, 12E, 14E) —7—アセトキシ—3, 6, 21—トリヒドロキシ—6, 10, 12, 16, 20—ペンタメチル—18, 19—エポキシトリコサ—8, 12, 14—トリエン—11—オリド (32.1mg, 60.0 μmol) のジクロロメタン (2.0mL) 溶液を氷冷し、ジメチルアミノピリジン (4.2mg, 34.4 μmol) およびトリエチルアミン (85.0 μL , 0.6mmol) を加えた。約20分間攪拌した後、クロロギ酸4—ニトロフェニル (61.8mg, 306.4 μmol) を加え室温まで昇温し2.5時間攪拌した。さらに氷冷下ジメチルアミノピリジン (4.2mg, 34.4 μmol) およびクロロギ酸4—ニトロフェニル (23.4mg, 116.4 μmol) を加え室温まで昇温した。1.5時間攪拌した後、酢酸エチル (20mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (4mL) および飽和食塩水 (2mL) で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥し濾過後濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (MERCK Silicagel 60, 63—200 μm , 溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) にて精製し表記化合物 (2

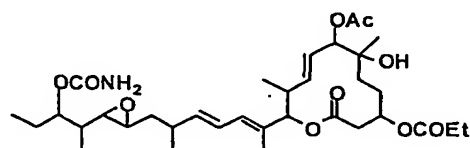
3. 3mg, 26.9 μmol , 44.8%) を無色油状物として得た。

^1H -NMR Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.96 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 0.98 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=7\text{Hz}$); 1.20 (3H, s), 1.39–1.48 (2H, m), 1.55–1.82 (7H, m), 1.74 (3H, d, $J=0.7\text{Hz}$), 2.06 (3H, s), 2.43–2.52 (1H, m), 2.55–2.63 (1H, m), 2.64 (1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 2.68 (1H, dd, $J=3, 15\text{Hz}$), 2.78 (1H, dt, $J=2, 6\text{Hz}$), 2.87 (1H, dd, $J=4, 15\text{Hz}$), 5.01 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5.04 (1H, dd, $J=8, 15\text{Hz}$), 5.73 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 6.11 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=11, 15\text{Hz}$), 7.43–7.50 (4H, m), 8.27–8.32 (4H, m); FAB-MS m/z 867 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[実施例B33] (8E, 12E, 14E)–7–アセトキシ–3, 21–ジカルバモイロキシ–6–ヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物B33–1) および (8E, 12E, 14E)–7–アセトキシ–21–カルバモイロキシ–3–エチルカーボキシ–6–ヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物B33–2)



化合物B33–1



化合物B33–2

(8E, 12E, 14E)-7-アセトキシ-6-ヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-3, 21-ジ(4-ニトロフェニルカーボキシ)-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (42.2mg, 48.7 μ mol) をエタノール (1.0mL) に溶解し、氷冷下28%アンモニア水 (40 μ L) を加え、室温まで昇温し終夜攪拌した。この反応液を濃縮し得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィー (MERCK Silicagel 60 F254, 0.5mm、展開液; 酢酸エチル:ヘキサン=5:1) にて精製し、表記化合物B33-2 (6.0mg, 9.2 μ mol, 18.9%) および化合物B33-1 (9.2mg, 14.8 μ mol, 30.4%) をそれぞれ無色油状物として得た。

化合物B33-1

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=8\text{Hz}$), 0.89 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.07 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.17 (3H, s), 1.35-1.52 (4H, m), 1.55-1.73 (5H, m), 1.74 (3H, d, $J=0.7\text{Hz}$), 2.05 (3H, s), 2.41-2.50 (1H, m), 2.54-2.67 (3H, m), 2.58 (1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 2.72 (1H, dt, $J=2, 6\text{Hz}$), 4.67-4.74 (2H, m), 4.99 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5.01 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.55 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.66 (1H, dd, $J=8, 15\text{Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 6.08 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=11, 15\text{Hz}$); FAB-MS m/z 623 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

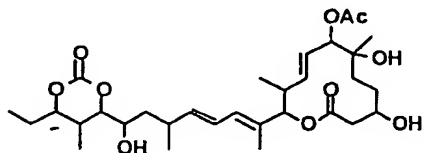
化合物B33-2

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=8\text{Hz}$), 0.89 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.07 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.18 (3H, s), 1.27 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.37-1.70 (9H, m), 1.74 (3H, s), 2.

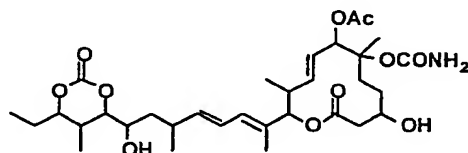
0.5 (3H, s), 2.41–2.50 (1H, m), 2.54–2.64 (3H, m), 2.69–2.76 (2H, m), 4.16 (2H, q, $J=7\text{ Hz}$), 4.68–4.73 (2H, m), 4.98 (1H, d, $J=11\text{ Hz}$), 5.02 (1H, d, $J=10\text{ Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=10, 15\text{ Hz}$), 5.66 (1H, dd, $J=8, 15\text{ Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=10, 15\text{ Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=11\text{ Hz}$), 6.31 (1H, dd, $J=11, 15\text{ Hz}$); FAB-MS m/z 652 ($M+H$)⁺.

[実施例B34] (12E, 14E)–7–アセトキシ–3, 6, 18–トリヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–19, 21–カルボニルジオキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物B34–1) および (8E, 12E, 14E)–7–アセトキシ–6–カルバモイロキシ–3, 18–ジヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–19, 21–カルボニルジオキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物B34–2)

化合物B34–1



化合物B34–2



(8E, 12E, 14E)–7–アセトキシ–3–*t*–ブチルジメチルシリロキシ–6, 21–ジヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (28.5 mg, 43.8 μmol) のジクロロメタン (1.0 mL) 溶液を氷冷し、ジメチルアミノピリジン (7.4 mg, 60.6 μmol) およびトリエチルアミン (38.0 μL , 274.2 μmol) を加えた。約20分間攪拌した後、クロロギ酸4–ニトロフェニル (27.2 mg, 135.0 μmol) を加え室温まで昇温し16時間攪拌した。さらに、氷冷下ジ

メチルアミノピリジン (9.2 mg, 75.3 μmol)、トリエチルアミン (38.0 μL , 274.2 μmol) およびクロロギ酸4-ニトロフェニル (35.9 mg, 177.9 μmol) を加え室温まで昇温した。19時間攪拌し酢酸エチル (20 mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 mL)、精製水 (2 mL) および飽和食塩水 (2 mL) で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥し、濾過後濃縮した。これをテトラヒドロフラン (0.5 mL) に溶解し、28%アンモニア水 (60 μL) を加え1.5時間攪拌した。この反応液を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、精製水 (2 mL) で2回および飽和食塩水 (2 mL) で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥し、濾過後濃縮した。得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィー (MERCK Silicagel 60 F254, 0.5 mm、展開液; 酢酸エチル:ヘキサン=1:1) にて精製し、(8E, 12E, 14E)-7-アセトキシ-3-*t*-ブチルジメチルシリロキシ-21-カルバモイロキシ-6-ヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (18.5 mg, 26.7 μmol , 56.9% (2 steps)) および (8E, 12E, 14E)-7-アセトキシ-3-*t*-ブチルジメチルシリロキシ-6, 21-ジカルバモイロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (10.5 mg, 14.2 μmol , 30.3% (2 steps)) を得た。得られた (8E, 12E, 14E)-7-アセトキシ-3-*t*-ブチルジメチルシリロキシ-21-カルバモイロキシ-6-ヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリドをテトラヒドロフラン (0.1 mL) に溶解し、精製水 (0.2 mL) および酢酸 (0.3 mL) を加えた。一終夜攪拌後、酢酸エチル (20 mL) で希釈し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 mL)、精製水 (2 mL) および飽和食塩水 (2 mL) で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥し、濾過後濃縮した。得られた粗生成物を preparative HPLC (SHISEIDO Capcell pak C18, 10 mm I. D. x 250 mm, アセトニトリル:水=40:60, 4.0 mL/min) にて精製し表記化合物 B34-1 (5.98 mg, 10.3 μmol , 38.6%) を

無色油状物として得た。また、(8E, 12E, 14E)-7-アセトキシ-3-t-ブチルジメチルシリロキシ-6, 21-ジカルバモイロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリドをテトラヒドロフラン(0.1mL)に溶解し、精製水(0.2mL)および酢酸(0.3mL)を加えた。一終夜攪拌後、酢酸エチル(20mL)で希釈し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2mL)、精製水(2mL)および飽和食塩水(2mL)で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥し、濾過後濃縮した。得られた粗生成物をpreparative HPLC(SHISEIDO Capcell pak C18, 10mm I. D. x 250mm, アセトニトリル:水=40:60, 4.0mL/min)にて精製し、表記化合物B34-2(3.66mg, 5.9 μ mol, 41.5%)を無色油状物として得た。

化合物B34-1

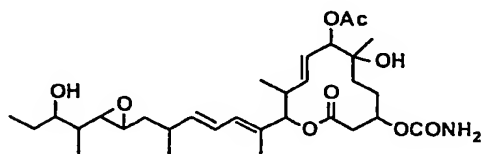
^1H -NMR Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.87 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.01 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.18 (3H, s), 1.33-1.42 (3H, m), 1.55-1.67 (3H, m), 1.74 (3H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 1.69-1.83 (2H, m), 2.05 (3H, s), 2.32-2.40 (1H, m), 2.52 (2H, d, $J=4\text{Hz}$), 2.53-2.62 (2H, m), 3.55 (1H, ddd, $J=2, 10, 10\text{Hz}$), 3.74-3.81 (1H, m), 4.22 (1H, dd, $J=3, 9\text{Hz}$), 4.50 (1H, ddd, $J=2, 6, 8\text{Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.05 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.61 (1H, dd, $J=8, 15\text{Hz}$), 5.69 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 6.10 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 6.34 (1H, dd, $J=11, 15\text{Hz}$); FAB-MS m/z 579 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

化合物B34-2

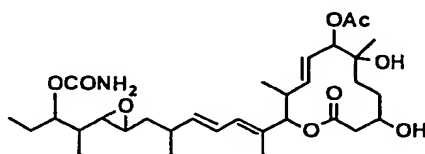
^1H -NMR Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.01 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.35–1.52 (2H, m), 1.54–1.67 (3H, m), 1.57 (3H, s), 1.71–1.85 (2H, m), 1.75 (3H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 2.01 (3H, s), 2.31–2.40 (2H, m), 2.49 (2H, d, $J=4\text{Hz}$), 2.53–2.63 (2H, m), 3.55 (1H, ddd, $J=2, 10, 10\text{Hz}$), 3.75–3.81 (1H, m), 4.22 (1H, dd, $J=3, 9\text{Hz}$), 4.50 (1H, ddd, $J=2, 6, 8\text{Hz}$), 4.96 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5.60 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.61 (1H, dd, $J=8, 15\text{Hz}$), 5.74 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 6.11 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 6.34 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$); FAB-MS m/z 646 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 622 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

[実施例B35] (8E, 12E, 14E)–7–アセトキシ–3–カルバモイロキシ–6, 21–ジヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物B35–1) および (8E, 12E, 14E)–7–アセトキシ–21–カルバモイロキシ–3, 6–ジヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物B35–2)

化合物B35–1



化合物B35–2



(8E, 12E, 14E)ー7ーアセトキシー3, 6, 21ートリヒドロキシー6, 10, 12, 16, 20ーペンタメチルー18, 19ーエポキシトリコサー8, 12, 14ートリエンー11ーオリド(105mg, 195.6 μmol)のジクロロメタン (40mL) 溶液を氷冷し、ジメチルアミノピリジン(34.1mg, 279.1 μmol) およびトリエチルアミン(165 μL , 1.18mmol)を加えた。約20分間攪拌した後、クロロギ酸4ーニトロフェニル(123.0mg, 610.2 μmol)を加え室温まで昇温し16時間攪拌した。この反応液を酢酸エチル(40mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(4mL)で3回および精製水(4mL)、飽和食塩水(4mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥し、濾過後濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラム(MERCK Silicagel 60, 63ー200 μm 、溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=3:2ー1:1)および薄層クロマトグラフィー(MERCK Silicagel 60 F254, 0.5mm、展開液;酢酸エチル:ヘキサン=4:1)にて精製し(8E, 12E, 14E)ー7ーアセトキシー6, 21ージヒドロキシー6, 10, 12, 16, 20ーペンタメチルー3ー(4ーニトロフェニルカーボキシ)ー18, 19ーエポキシトリコサー8, 12, 14ートリエンー11ーオリド(8.2mg, 11.7 μmol , 6.0%)および(8E, 12E, 14E)ー7ーアセトキシー3, 6ージヒドロキシー6, 10, 12, 16, 20ーペンタメチルー21ー(4ーニトロフェニルカーボキシ)ー18, 19ーエポキシトリコサー8, 12, 14ートリエンー11ーオリド(10.9mg, 15.5 μmol , 7.9%)を得た。得られた(8E, 12E, 14E)ー7ーアセトキシー6, 21ージヒドロキシー6, 10, 12, 16, 20ーペンタメチルー3ー(4ーニトロフェニルカーボキシ)ー18, 19ーエポキシトリコサー8, 12, 14ートリエンー11ーオリドをテトラヒドロフラン(0.5mL)に溶解し、28%アンモニア水(20 μL)を加え21.5時間攪拌した。この反応液を酢酸エチル(20mL)で希釈し、精製水(4mL)で2回および飽和食塩水(4mL)で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥し、濾過後濃縮した。得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィー(MERCK Silicagel 60 F254, 0.5mm、展開液;酢酸エチル)にて精製し、表記化合物B35ー1(6.8mg, 11.7 μmol , 100.

0%) を無色油状物として得た。また、(8E, 12E, 14E) - 7 - アセトキシ - 3, 6 - ジヒドロキシ - 6, 10, 12, 16, 20 - ペンタメチル - 21 - (4 - ニトロフェニルカーボキシ) - 18, 19 - エポキシトリコサ - 8, 12, 14 - トリエン - 11 - オリドをテトラヒドロフラン (0.5 mL) に溶解し、28% アンモニア水 (20 μ L) を加え 21.5 時間攪拌した。この反応液を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、精製水 (4 mL) で 2 回および飽和食塩水 (4 mL) で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥し、濾過後濃縮した。得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィー (MERCK Silicagel 60 F254, 0.5 mm、展開液; 酢酸エチル) にて精製し表記化合物 B 35 - 2 (8.0 mg, 13.8 μ mol, 89.0%) を無色油状物として得た。

化合物 B 35 - 1

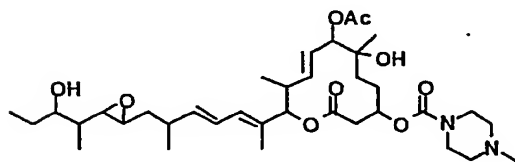
^1H -NMR Spectrum (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.17 (3H, s), 1.17 - 1.24 (1H, m), 1.37 - 1.55 (5H, m), 1.56 - 1.72 (3H, m), 1.74 (3H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 2.05 (3H, s), 2.42 - 2.51 (1H, m), 2.51 - 2.63 (3H, m), 2.65 (1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 2.72 (1H, dt, $J=2, 6\text{Hz}$), 3.50 (1H, dt, $J=4, 8\text{Hz}$), 4.66 - 4.73 (1H, m), 5.00 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5.01 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.55 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 5.66 (1H, dd, $J=8, 15\text{Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 6.08 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$); FAB-MS m/z 580 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

化合物 B 35 - 2

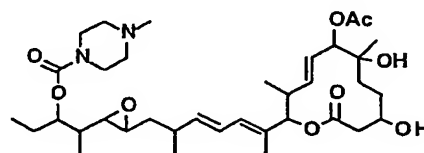
^1H -NMR Spectrum (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm): 0.87 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.89 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 0.90 (3H, d,

$J=7\text{ Hz}$), 1.07 (3H, d, $J=7\text{ Hz}$), 1.18 (3H, s), 1.33–1.52 (4H, m), 1.55–1.67 (5H, m), 1.74 (3H, d, $J=1.1\text{ Hz}$), 2.05 (3H, s), 2.42–2.52 (1H, m), 2.52 (2H, d, $J=4\text{ Hz}$), 2.52–2.60 (1H, m), 2.58 (1H, dd, $J=2, 5\text{ Hz}$), 2.72 (1H, dt, $J=2, 6\text{ Hz}$), 3.74–3.80 (1H, m), 4.70 (1H, dt, $J=6, 7\text{ Hz}$), 5.03 (1H, d, $J=12\text{ Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=10\text{ Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=10, 15\text{ Hz}$), 5.65 (1H, dd, $J=8, 15\text{ Hz}$), 5.69 (1H, dd, $J=10, 15\text{ Hz}$), 6.08 (1H, d, $J=11\text{ Hz}$), 6.31 (1H, dd, $J=10, 15\text{ Hz}$); FAB-MS m/z 580 ($M+H$)⁺.

[実施例B36] (8E, 12E, 14E)–7–アセトキシ–3–((4–メチルピペラジン–1–イル)カルボニル)オキシ–6, 21–ジヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物B36–1) および (8E, 12E, 14E)–7–アセトキシ–21–((4–メチルピペラジン–1–イル)カルボニル)オキシ–3, 6–ジヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物B36–2)



化合物B36–1



化合物B36–2

実施例B35と同様な方法で表記化合物B36–1 (無色油状物) および化合物B36–2 (無色油状物) を合成した。

化合物B36–1

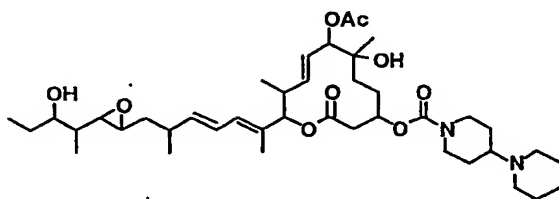
^1H -NMR Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.07 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.18 (3H, s), 1.15–1.22 (1H, m), 1.34–1.55 (5H, m), 1.57–1.72 (3H, m), 1.73 (3H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 2.05 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.35–2.51 (5H, m), 2.52–2.63 (3H, m), 2.65 (1H, dd, $J=2.2, 8.1\text{Hz}$), 2.72 (1H, dt, $J=2.2, 5.9\text{Hz}$), 3.45–3.55 (4H, m), 3.55–3.69 (1H, m), 4.71–4.80 (1H, m), 4.97 (1H, d, $J=10.6\text{Hz}$), 5.02 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=9.9, 15.0\text{Hz}$), 5.66 (1H, dd, $J=8.4, 15.0\text{Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=9.9, 15.0\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=10.6\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=10.6, 15.0\text{Hz}$); ESI-MS m/z 663 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 685 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

化合物B36-2

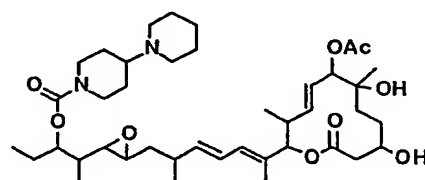
^1H -NMR Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.87 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 0.89 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.07 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.18 (3H, s), 1.33–1.69 (9H, m), 1.74 (3H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 2.05 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.38–2.60 (6H, m), 2.51 (2H, d, $J=3.7\text{Hz}$), 2.55 (1H, dd, $J=2.2, 7.7\text{Hz}$), 2.71 (1H, dt, $J=2.2, 5.9\text{Hz}$), 3.44–3.53 (4H, m), 3.74–3.80 (1H, m), 4.75–4.83 (1H, m), 5.03 (1H, d, $J=10.6\text{Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 5.55 (1H, dd, $J=9.5, 15.0\text{Hz}$), 5.65 (1H, dd, $J=8.1, 15.0\text{Hz}$), 5.69 (1H, dd, $J=9.5, 15.0\text{Hz}$), 6.08 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 6.31 (1H, dd, $J=11.0, 15.0\text{Hz}$); ESI-MS m/z 663 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 685 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[実施例B 3 7] (8 E, 1 2 E, 1 4 E) - 7 - アセトキシ - 3 - ((4 - (ピペリジン - 1 - イル) - ピペリジン - 1 - イル) カルボニル) オキシ - 6, 2 1 - ジヒドロキシ - 6, 1 0, 1 2, 1 6, 2 0 - ペンタメチル - 1 8, 1 9 - エポキシトリコサ - 8, 1 2, 1 4 - トリエン - 1 1 - オリド (化合物B 3 7 - 1) および (8 E, 1 2 E, 1 4 E) - 7 - アセトキシ - 2 1 - ((4 - (ピペリジン - 1 - イル) - ピペリジン - 1 - イル) カルボニル) - 3, 6 - ジヒドロキシ - 6, 1 0, 1 2, 1 6, 2 0 - ペンタメチル - 1 8, 1 9 - エポキシトリコサ - 8, 1 2, 1 4 - トリエン - 1 1 - オリド (化合物B 3 7 - 2)

化合物B 3 7 - 1



化合物B 3 7 - 1



実施例B 3 5と同様な方法で表記化合物B 3 7 - 1 (無色油状物) および化合物B 3 7 - 2 (無色油状物) を合成した。

化合物B 3 7 - 1

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0. 8 8 (3H, d, $J=5. 1\text{Hz}$), 0. 8 9 (3H, d, $J=5. 5\text{Hz}$), 0. 9 4 (3H, t, $J=7. 3\text{Hz}$), 1. 0 7 (3H, d, $J=6. 6\text{Hz}$), 1. 1 4-1. 2 0 (1H; m), 1. 1 8 (3H, s), 1. 3 4-1. 5 6 (9H, m), 1. 5 6-1. 7 6 (7H, m), 1. 7 3 (3H, d, $J=1. 1\text{Hz}$), 1. 8 3-1. 9 2 (2H, m), 2. 0 5 (3H, s), 2. 4 2-2. 6 5 (9H, m), 2. 6 5 (1H, dd, $J=2. 2, 8. 4\text{Hz}$), 2. 7 1 (1H, dt, $J=2. 2, 5. 9\text{Hz}$), 2. 7 1-2. 8 6 (2H, m), 3. 5 0 (1H, dt, $J=4. 8, 8. 8\text{Hz}$),

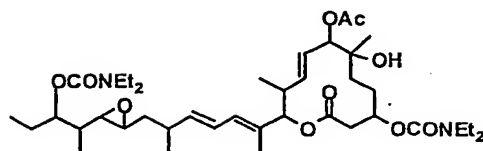
4. 12-4. 33 (2H, m), 4. 69-4. 76 (1H, m), 4. 97 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 5. 02 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 5. 56 (1H, d, $J=9.9, 15.0$ Hz), 5. 65 (1H, dd, $J=8.4, 15.0$ Hz), 5. 71 (1H, dd, $J=9.5, 15.0$ Hz), 6. 09 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 6. 32 (1H, dd, $J=11.0, 15.0$ Hz); ESI-MS m/z 731 ($M+H$)⁺, 753 ($M+Na$)⁺.

化合物B37-2

¹H-NMR Spectrum (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0. 87 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 0. 88 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 0. 90 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1. 07 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1. 18 (3H, s), 1. 30-1. 53 (9H, m), 1. 53-1. 69 (8H, m), 1. 74 (3H, d, $J=1.1$ Hz), 1. 86-1. 93 (2H, m), 2. 05 (3H, s), 2. 41-2. 65 (7H, m), 2. 51 (2H, d, $J=3.3$ Hz), 2. 54 (1H, dd, $J=2.2, 7.7$ Hz), 2. 71 (1H, dt, $J=2.2, 5.9$ Hz), 2. 72-2. 90 (2H, m), 3. 75-3. 80 (1H, m), 4. 14-4. 22 (2H, m), 4. 73-4. 80 (1H, m), 5. 03 (1H, d, $J=11.4$ Hz), 5. 04 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 5. 55 (1H, dd, $J=9.5, 15.0$ Hz), 5. 64 (1H, dd, $J=8.4, 15.0$ Hz), 5. 69 (1H, dd, $J=9.5, 15.0$ Hz), 6. 08 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 6. 31 (1H, dd, $J=11.0, 15.0$ Hz); ESI-MS m/z 731 ($M+H$)⁺, 753 ($M+Na$)⁺.

[実施例B38] (8E, 12E, 14E)-7-アセトキシ-3, 21-ビス(ジエチルカルバモイロキシ)-6-ヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド(化合物B38)

化合物B38



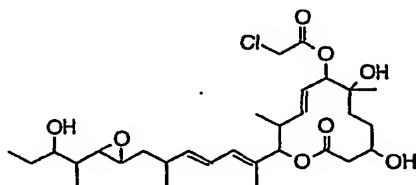
(8E, 12E, 14E)－7－アセトキシ－6－ヒドロキシ－6, 10, 12, 16, 20－ペンタメチル－3, 21－ジ(4－ニトロフェニルカーボキシ)－18, 19－エポキシトリコサ－8, 12, 14－トリエン－11－オリド(12.6mg)をテトラヒドロフラン(0.5mL)に溶解し、ジエチルアミン(20μL)を加え21.0時間攪拌した。この反応液を酢酸エチル(20mL)で希釈し、精製水(4mL)で2回および飽和食塩水(4mL)で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥し、濾過後濃縮した。得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィー(MERCK Silicagel 60 F254, 0.5mm、展開液；酢酸エチル)にて精製し、表記化合物(10.7mg, 14.5μmol, 100.0%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, J=7Hz), 0.89 (3H, t, J=7Hz), 0.91 (3H, d, J=7Hz), 1.07 (3H, d, J=7Hz), 1.06－1.18 (12H, m), 1.18 (3H, s), 1.35－1.55 (4H, m), 1.56－1.73 (5H, m), 1.73 (3H, d, J=0.7Hz), 2.06 (3H, s), 2.40－2.51 (1H, m), 2.55 (1H, dd, J=2, 8Hz), 2.53－2.60 (2H, m), 2.63 (1H, dd, J=4, 15Hz), 2.71 (1H, dt, J=2, 6Hz), 3.25－3.32 (8H, m), 4.70－4.83 (2H, m), 4.97 (1H, d, J=11Hz), 5.03 (1H, d, J=10Hz), 5.56 (1H, dd, J=10, 15Hz), 5.65 (1H, dd, J=9, 15Hz), 5.72 (1

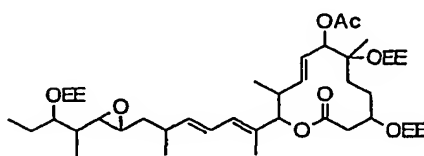
H, dd, $J=10, 15\text{ Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=11\text{ Hz}$), 6.31 (1H, dd, $J=11, 15\text{ Hz}$); FAB-MS m/z 735 ($M+H$)⁺.

[実施例B39] (8E, 12E, 14E) - 7-クロロアセトキシ-3, 6, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物B39)

化合物B39



(8E, 12E, 14E) - 7-アセトキシ-3, 6, 21-トリ(1-エトキシエトキシ)-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド

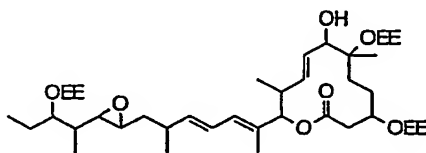


(8E, 12E, 14E) - 7-アセトキシ-3, 6, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (200mg, 0.354mmol) とエチルビニルエーテル (521mg, 7.08mmol) のジクロロメタン (10mL) 溶液に、パラトレンスルホン酸ピリジニウム (9mg, 35.4μmol) を室温に加え、同温にて終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロ

マトグラフィー (Kanto silica gel 60N, 40–50 μ m; 酢酸エチル–ヘキサン, 1:4→1:3→1:1) により精製し、表記化合物 (250mg, 94%) を無色油状物として得た。

ESI-MS m/z 775 ($M+Na$)⁺.

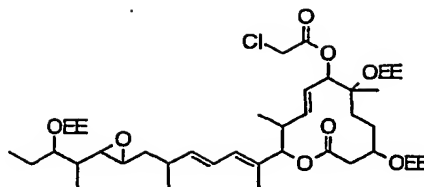
(8E, 12E, 14E)–3, 6, 21–トリ(1–エトキシエトキシ)–7–ヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド



(8E, 12E, 14E)–7–アセトキシ–3, 6, 21–トリ(1–エトキシエトキシ)–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (250mg, 0.332mmol) のメタノール (5mL) 溶液に、炭酸カリウム (138mg, 0.996mmol) を室温に加え、同温にて2時間攪拌した。反応液に酢酸 (60mg, 1mmol)、酢酸エチルと水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Kanto silica gel 60N, 40–50 μ m; 酢酸エチル–ヘキサン, 1:2→1:1) により精製し、表記化合物 (242mg, 100%) を無色油状物として得た。

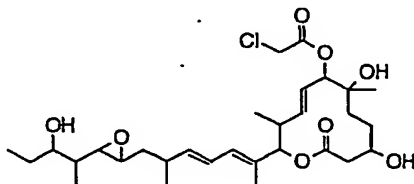
ESI-MS m/z 734 ($M+Na$)⁺.

(8E, 12E, 14E)–7–クロロアセトキシ–3, 6, 21–トリ(1–エトキシエトキシ)–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド



(8E, 12E, 14E) - 3, 6, 21-トリ (1-エトキシエトキシ) - 7-ヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (17.4mg, 24.4 μ mol) とトリエチルアミン (25mg, 0.244mmol) のジクロロメタン (2mL) 溶液に、chloroacetic anhydride (21.5mg, 0.122mmol) のジクロロメタン (0.5mL) 溶液とジメチルアミノピリジン (1.2mg, 10 μ mol) を室温に加え、同温にて1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Kanto silica gel 160N, 40-50 μ m; 酢酸エチル-ヘキサン, 1:4) により精製し、表記化合物 (18.1mg, 94%) を無色油状物として得た。

(8E, 12E, 14E) - 7-クロロアセトキシ-3, 6, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド



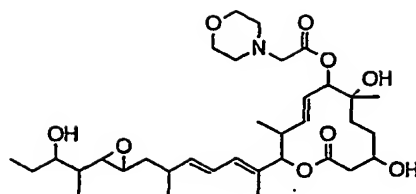
(8E, 12E, 14E) - 7-クロロアセトキシ-3, 6, 21-トリ (1-エトキシ

シエトキシ) - 6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサー-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (3.2 mg, 4.06 μmol) のメタノール (1 mL) 溶液にパラトルエンスルホン酸ピリジニウム (1 mg, 4.1 μmol) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残留物を薄層クロマトグラフィー (MERCK Silica gel 60 F254, 0.2 mm, 展開液; 酢酸エチル-ヘキサン, 2:1) により精製し、表記化合物 (1.6 mg, 70%) を無色油状物として得た。

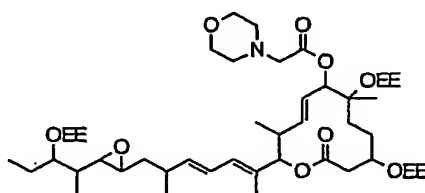
$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm): 0.79 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 0.80 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 0.84 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 0.98 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.05-1.13 (4H, m), 1.25-1.31 (2H, m), 1.32-1.58 (6H, m), 1.65 (3H, d, $J=0.8\text{ Hz}$), 2.32-2.52 (4H, m), 2.56 (1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{ Hz}$), 2.62 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{ Hz}$), 3.41 (1H, dt, $J=4.4, 8.4\text{ Hz}$), 3.66-3.72 (1H, m), 4.09 (1H, d, $J=14.8\text{ Hz}$), 4.15 (1H, d, $J=14.8\text{ Hz}$), 4.95 (1H, d, $J=10.8\text{ Hz}$), 5.00 (1H, d, $J=9.6\text{ Hz}$), 5.53 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{ Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=8.0, 14.4\text{ Hz}$), 5.62 (1H, dd, $J=9.2, 15.2\text{ Hz}$), 6.00 (1H, d, $J=10.8\text{ Hz}$), 6.23 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{ Hz}$); ESI-MS m/z 593 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

[実施例B40] (8E, 12E, 14E)-3, 6, 21-トリビドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-(モルホリン-4-イル) アセトキシ-18, 19-エポキシトリコサー-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物B40)

化合物B40

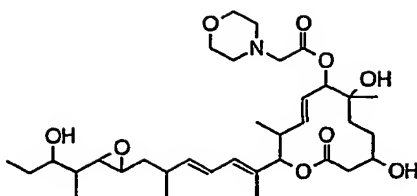


(8E, 12E, 14E) - 3, 6, 21 - トリ (1 - エトキシエトキシ) - 7 - (モルホリン - 4 - イル) アセトキシ - 6, 10, 12, 16, 20 - ペンタメチル - 18, 19 - エポキシトリコサ - 8, 12, 14 - トリエン - 11 - オリド



(8E, 12E, 14E) - 7 - クロロアセトキシ - 3, 6, 21 - トリ (1 - エトキシエトキシ) - 6, 10, 12, 16, 20 - ペンタメチル - 18, 19 - エポキシトリコサ - 8, 12, 14 - トリエン - 11 - オリド (8.1mg, 10.3 μ mol) のN, N - ジメチルホルムアミド (1mL) 溶液にmorpholine (9mg, 0.103mmol) を室温で加え、60°Cにて1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Kanto silica gel 60N, 40 - 50 μ m; 酢酸エチル - ヘキサン, 1 : 2 \rightarrow 1 : 1) により精製し、表記化合物 (7.3mg, 85%) を無色油状物として得た。

(8E, 12E, 14E) - 3, 6, 21 - トリヒドロキシ - 6, 10, 12, 16, 20 - ペンタメチル - 7 - (モルホリン - 4 - イル) アセトキシ - 18, 19 - エポキシトリコサ - 8, 12, 14 - トリエン - 11 - オリド



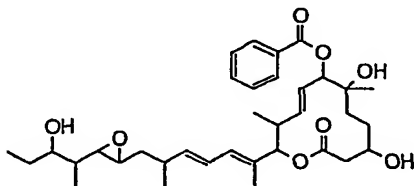
(8E, 12E, 14E) - 3, 6, 21-トリ (1-エトキシエトキシ) - 6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-(モルホリン-4-イル) アセトキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (7.3mg, 8.71 μmol) のメタノール (1mL) 溶液にパラトルエンスルホン酸ピリジニウム (2.2mg, 8.71 μmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残留物に酢酸エチルと水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、減圧下濃縮した。得られた残留物を薄層クロマトグラフィー (MERCK Silica gel 60 F254, 0.2mm, 展開液; メタノール-ジクロロメタン, 1:19) により精製し、表記化合物 (4.4mg, 82%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.87 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.14-1.22 (4H, m), 1.34-1.67 (8H, m), 1.74 (3H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 2.42-2.61 (8H, m), 2.65 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 2.72 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 3.28 (2H, s), 3.51 (1H, dt, $J=4.4, 8.8\text{Hz}$), 3.71 (4H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 3.75-3.81 (1H, m), 5.04 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.11 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.60 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.65 (1H, dd, $J=8.4, 14.8\text{Hz}$), 5.70 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd,

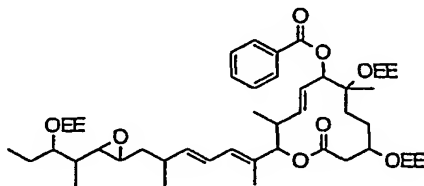
$J = 10.8, 15.2 \text{ Hz}$; ESI-MS m/z 622 ($M+H$)⁺.

[実施例B41] (8E, 12E, 14E) - 7-ベンゾイロキシ-3, 6, 21-トリ
ヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリ
コサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物B41)

化合物B41



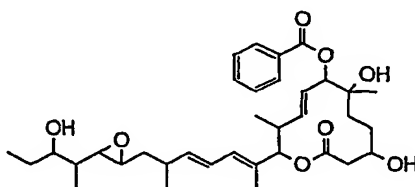
(8E, 12E, 14E) - 7-ベンゾイロキシ-3, 6, 21-トリ (1-エトキシ
エトキシ) - 6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリ
コサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド



(8E, 12E, 14E) - 3, 6, 21-トリ (1-エトキシエトキシ) - 7-ヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (10mg, 14 μmol) のテトラヒドロフラン (1mL) 溶液に、窒素雰囲気下、 -40°C にてLiHMDS (1.0Mテトラヒドロフラン溶液, 81 μL , 81 μmol) を滴下した。同温にて15分間攪拌した後、塩化ベンゾイル (17.8mg, 125 μmol) のテトラヒドロフラン (0.4mL) 溶液を滴下し、 0°C にて7時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、

酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Kanto silica gel 60N, 40-50 μ m; 酢酸エチル-ヘキサン, 1:4) により精製し、表記化合物 (6.1mg, 54%) を無色油状物として得た。

(8E, 12E, 14E) - 7-ベンゾイロキシ-3, 6, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド



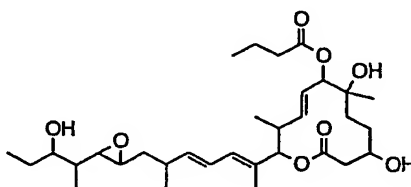
(8E, 12E, 14E) - 7-ベンゾイロキシ-3, 6, 21-トリ (1-エトキシエトキシ) - 6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (6.1mg, 7.48 μ mol) のメタノール (1mL) 溶液にバトールエンスルホン酸ピリジニウム (2mg, 7.5 μ mol) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残留物に酢酸エチルと水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、減圧下濃縮した。得られた残留物を薄層クロマトグラフィー (MERCK Silica gel 60 F254, 0.2mm, 展開液; 酢酸エチル-ヘキサン, 2:1) により精製し、表記化合物 (3.3mg, 74%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.13-1.2

3 (1H, m), 1.25 (3H, s), 1.40–1.55 (5H, m), 1.58–1.74 (3H, m), 1.75 (3H, s), 2.43–2.64 (4H, m), 2.65 (1H, dd, $J=2.4, 7.6$ Hz), 2.71 (1H, dd, $J=2.4, 6.0$ Hz), 3.50 (1H, dt, $J=4.4, 8.8$ Hz), 3.78–3.84 (1H, m), 5.08 (1H, d, $J=10.4$ Hz), 5.29 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 5.66 (1H, dd, $J=8.8, 15.2$ Hz), 5.69 (1H, dd, $J=10.0, 15.2$ Hz), 5.82 (1H, dd, $J=9.6, 15.2$ Hz), 6.10 (1H, d, $J=10.4$ Hz), 6.32 (1H, dd, $J=10.8, 15.2$ Hz), 7.47 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.60 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 8.12 (2H, d, $J=7.6$ Hz); ESI-MS m/z 621 ($M+Na$)⁺.

[実施例B42] (8E, 12E, 14E)–7–ブチロキシ–3, 6, 21–トリヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–18, 19–エポキシトリコサー–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物B42)

化合物B42



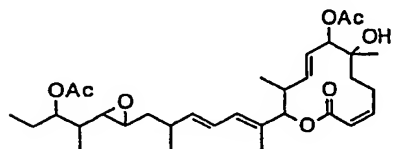
実施例B39と同様な方法で(8E, 12E, 14E)–3, 6, 21–トリス(1–エトキシエトキシ)–7–ヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–18, 19–エポキシトリコサー–8, 12, 14–トリエン–11–オリドを出発物質とし表記化合物を合成した。

¹H-NMR Spectrum (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.87

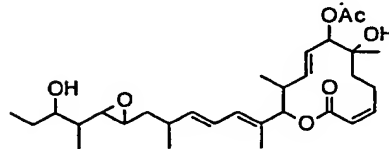
(3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 0.93 (6H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.18 (3H, s), 1.19–1.70 (11H, m), 1.74 (3H, d, $J=0.8\text{ Hz}$), 2.32 (2H, dt, $J=2.4, 9.6\text{ Hz}$), 2.42–2.60 (2H, m), 2.52 (2H, d, $J=3.2\text{ Hz}$), 2.65 (1H, dd, $J=2.0, 8.0\text{ Hz}$), 2.72 (1H, dt, $J=2.0, 5.6\text{ Hz}$), 3.50 (1H, dt, $J=4.4, 4.4\text{ Hz}$), 3.74–3.84 (1H, m), 5.05 (1H, d, $J=10.4\text{ Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=9.6\text{ Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{ Hz}$), 5.65 (1H, dd, $J=8.4, 14.8\text{ Hz}$), 5.69 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{ Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=11.2\text{ Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=11.6, 14.8\text{ Hz}$); ESI-MS m/z 587 ($M+\text{Na}$)⁺.

[実施例B43] (2Z, 8E, 12E, 14E)–7, 21–ジアセトキシ–6–ヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–18, 19–エボキシトリコサ–2, 8, 12, 14–テトラエン–11–オリド (化合物B43–1) および (2Z, 8E, 12E, 14E)–7–アセトキシ–6, 21–ジヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–18, 19–エボキシトリコサ–2, 8, 12, 14–テトラエン–11–オリド (化合物B43–2)

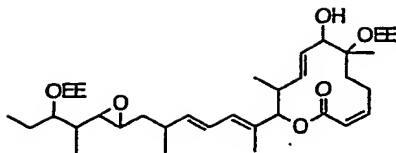
化合物B43–1



化合物B43–2

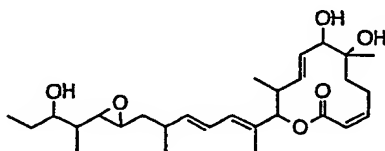


(2Z, 8E, 12E, 14E)–6, 21–ジ (1–エトキシエトキシ) –7–ヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–18, 19–エボキシトリコサ–2, 8, 12, 14–テトラエン–11–オリド



(8E, 12E, 14E) - 3, 6, 21-トリ (1-エトキシエトキシ) - 7-ヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (10. 8mg, 15. 2 μmol) のテトラヒドロフラン (2mL) 溶液に、窒素雰囲気下、 -40°C にてトリチウム ビス (トリメチルシリル) アミド (1. 0Mテトラヒドロフラン溶液, 50 μL , 50 μmol) を滴下した。同温にて20分間攪拌した後、nicotinoyl chloride hydrochloride (5. 7mg, 30. 4 μmol) のテトラヒドロフラン-トリエチルアミン (テトラヒドロフラン: 0. 5mL, トリエチルアミン: 1滴) 溶液を滴下し、 0°C にて30分間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Kanto silica gel 60N, 40-50 μm ; 酢酸エチル-ヘキサン, 1:4) により精製し、表記化合物 (6. 3mg, 67%) を無色油状物として得た。

(2Z, 8E, 12E, 14E) - 6, 7, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-2, 8, 12, 14-テトラエン-11-オリド



(2Z, 8E, 12E, 14E) - 6, 21-ジ (1-エトキシエトキシ) - 7-ヒド

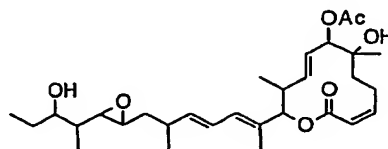
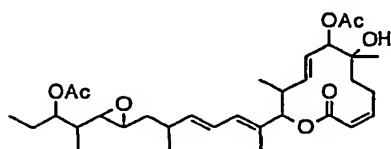
ロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-2, 8, 12, 14-テトラエン-11-オリド (6.3mg, 10.1 μmol) のメタノール (1.5mL) 溶液にパラトルエンスルホン酸ピリジニウム (2mg, 7.7 μmol) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残留物に酢酸エチルと水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、減圧下濃縮した。得られた残留物を薄層クロマトグラフィー (MERCK Silica gel 60 F254, 0.2mm, 展開液; 酢酸エチル-ヘキサン, 4:3) により精製し、表記化合物 (3.3mg, 68%) を無色油状物として得た。

ESI-MS m/z 499 ($M+Na$)⁺.

(2Z, 8E, 12E, 14E)-7, 21-ジアセトキシ-6-ヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-2, 8, 12, 14-テトラエン-11-オリド (化合物B43-1) および (2Z, 8E, 12E, 14E)-7-アセトキシ-6, 21-ジヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-2, 8, 12, 14-テトラエン-11-オリド (化合物B43-2)

化合物B43-1

化合物B43-2



(8E, 12E, 14E)-6, 7, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-2, 8, 12, 14-テトラエン-11-オリド (3.3mg, 6.9 μmol)、トリエチルアミン (3.6mg, 35 μmol)、ジメチルアミノピリジン (0.4mg, 3.5 μmol) のジクロロメタン (1mL) 溶液に無水酢酸 (0.74mg, 7 μmol) のジクロロメタン (0.

1 mL) 溶液を滴下し、窒素雰囲気下、室温にて30分間撹拌した。無水酢酸 (0.2 mg, 1.9 μ mol) のジクロロメタン (20 μ L) 溶液を滴下し、同温にて30分間撹拌した。さらに無水酢酸 (0.2 mg, 1.9 μ mol) のジクロロメタン (20 μ L) 溶液を滴下し、同温にて30分間撹拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、減圧下濃縮した。得られた残留物を薄層クロマトグラフィー (MERCK Silica gel 60 F254, 0.2 mm, 展開液; 酢酸エチル-ヘキサン, 4:5) により精製し、表記化合物 B43-1 (0.8 mg, 21%) および化合物 B43-2 (2.6 mg, 73%) をそれぞれ無色油状物として得た。

化合物 B43-1

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm): 0.87 (3H, t; $J=7.2$ Hz), 0.90 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 0.92 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 1.08 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 1.19 (3H, s), 1.27-1.32 (1H, m), 1.39-1.49 (3H, m), 1.58-1.68 (4H, m), 1.73 (3H, d, $J=0.8$ Hz), 2.05 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.18-2.29 (1H, m), 2.41-2.51 (2H, m), 2.54 (1H, dd, $J=2.4, 8.0$ Hz), 2.57-2.67 (1H, m), 2.72 (1H, dt, $J=2.0, 6.0$ Hz), 4.82-4.88 (1H, m), 5.02 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 5.60-5.77 (4H, m), 6.04-6.14 (2H, m), 6.32 (1H, dd, $J=10.8, 15.2$ Hz); ESI-MS m/z 583 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

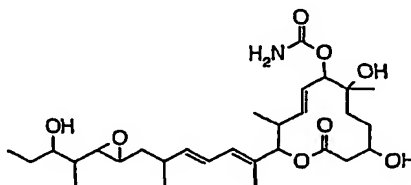
化合物 B43-2

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm): 0.90 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 0.92 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 0.93 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.08 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 1.14-1.24 (4H, m), 1.40-1.56 (4H, m), 1.59-1.68 (2H, m), 1.72 (3H, d, $J=1.2$ Hz), 2.06 (3H, s), 2.17-2.29 (1

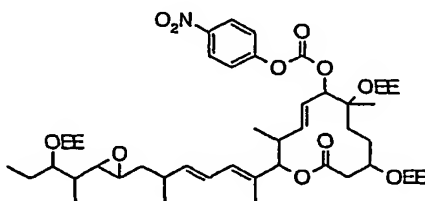
H, m), 2.41–2.52 (2H, m), 2.56–2.67 (2H, m), 2.72 (1H, dt, $J=2.4, 6.0$ Hz), 3.51 (1H, dt, $J=4.4, 8.8$ Hz), 4.84–4.87 (1H, m), 5.02 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 5.62–5.77 (4H, m), 6.04–6.13 (2H, m), 6.33 (1H, dd, $J=10.8, 15.2$ Hz); ESI-MS m/z 541 ($M+Na$)⁺.

[実施例B44] (8E, 12E, 14E)–7–カルバモイロキシ–3, 6, 21–トリヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物B44)

化合物B44



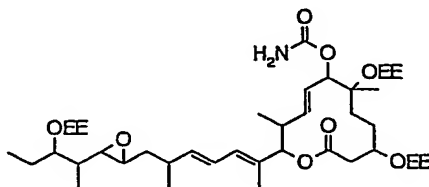
(8E, 12E, 14E)–3, 6, 21–トリ (1–エトキシエトキシ) –6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–7–(4–ニトロフェノキシ) カーボキシ–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド



(8E, 12E, 14E)–3, 6, 21–トリ (1–エトキシエトキシ) –7–ヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–7–ペンタメチル–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (35mg, 49.2 μ mol)、ト

リエチルアミン (61mg, 600 μmol)、ジメチルアミノピリジン (4mg, 30 μmol) のジクロロメタン (2.5mL) 溶液に 4-nitrophenyl chloroformate (62mg, 300 μmol) のジクロロメタン (2.5mL) 溶液を滴下し、窒素雰囲気下、室温にて 2.5 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を水で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、減圧下濃縮し、表記粗化合物 (92.2mg) を黄色油状物として得た。これは精製せずに次の反応に使用した。

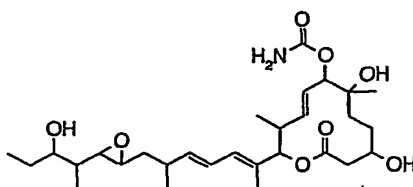
(8E, 12E, 14E) - 7 - カルバモイロキシ - 3, 6, 21 - トリ (1 - エトキシエトキシ) - 6, 10, 12, 16, 20 - ペンタメチル - 18, 19 - エボキシトリコサ - 8, 12, 14 - トリエン - 11 - オリド



粗 (8E, 12E, 14E) - 3, 6, 21 - トリ (1 - エトキシエトキシ) - 6, 10, 12, 16, 20 - ペンタメチル - 7 - (4 - ニトロフェノキシ) カーボキシ - 18, 19 - エボキシトリコサ - 8, 12, 14 - トリエン - 11 - オリド (10mg, 約 5.3 μmol) のテトラヒドロフラン (1.5mL) 溶液に、28%アンモニア水 (20 μL , 300 μmol) を滴下し、室温にて 3 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、減圧下濃縮した。得られた残留物を薄層クロマトグラフィー (MERCK Silica gel 60 F254, 0.2mm, 展開液; 酢酸エチル - ヘキサン, 1:1) により精製し、表記化合物 (3.6mg, 90%, 2 steps) を無色油状物として得た。

(8E, 12E, 14E) - 7 - カルバモイロキシ - 3, 6, 21 - トリヒドロキシ - 6, 10, 12, 16, 20 - ペンタメチル - 18, 19 - エポキシトリコサ - 8, 12, 14 - トリエン - 11 - オリド (化合物B44)

化合物B44



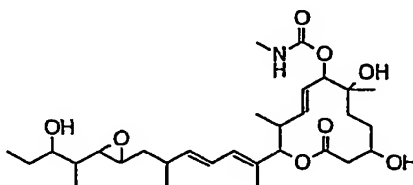
(8E, 12E, 14E) - 7 - カルバモイロキシ - 3, 6, 21 - トリ (1 - エトキシエトキシ) - 6, 10, 12, 16, 20 - ペンタメチル - 18, 19 - エポキシトリコサ - 8, 12, 14 - トリエン - 11 - オリド (3.6 mg, 4.77 μmol) のメタノール (1 mL) 溶液にパラトルエンスルホン酸ピリジニウム (1.2 mg, 4.8 μmol) を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残留物に酢酸エチルと水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、減圧下濃縮した。得られた残留物を薄層クロマトグラフィー (MERCK Silica gel 60 F254, 0.2 mm, 展開液; メタノール - ジクロロメタン, 1 : 29) により精製し、表記化合物 (1.9 mg, 74%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.14-1.23 (4H, m), 1.32-1.67 (8H, m), 1.74 (3H, d, $J=0.8\text{ Hz}$), 2.41-2.62 (4H, m), 2.65 (1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{ Hz}$), 2.72 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{ Hz}$), 3.51 (1H, dt, $J=$

4. 8, 8. 8 Hz), 3. 74-3. 80 (1H, m), 4. 85-4. 89 (1H, m), 5. 04 (1H, d, $J=10. 8$ Hz), 5. 54 (1H, dd, $J=10. 0, 15. 2$ Hz), 5. 65 (1H, dd, $J=8. 4, 15. 2$ Hz), 5. 69 (1H, dd, $J=10. 0, 15. 2$ Hz), 6. 09 (1H, d, $J=9. 6$ Hz), 6. 32 (1H, dd, $J=10. 8, 14. 8$ Hz); ESI-MS m/z 560 ($M+Na$)⁺.

[実施例B45] (8E, 12E, 14E)-3, 6, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-N-メチルカルバモイロキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物B45)

化合物B45



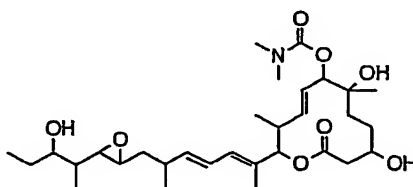
実施例B44と同様な方法で表記化合物（無色油状物）を合成した。

¹H-NMR Spectrum (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0. 88 (3H, d, $J=6. 8$ Hz), 0. 90 (3H, d, $J=6. 8$ Hz), 0. 93 (3H, t, $J=7. 6$ Hz), 1. 08 (3H, d, $J=6. 8$ Hz), 1. 14-1. 23 (4H, m), 1. 31-1. 67 (8H, m), 1. 74 (3H, d, $J=0. 8$ Hz), 2. 42-2. 61 (4H, m), 2. 65 (1H, dd, $J=2. 4, 6. 8$ Hz), 2. 68-2. 75 (4H, m), 3. 51 (1H, dt, $J=4. 8, 8. 8$ Hz), 3. 74-3. 80 (1H, m), 4. 87-4. 91 (1H, m), 5. 04 (1H, d, $J=10. 8$ Hz), 5. 55 (1H, dd, $J=9. 6, 15. 2$ Hz), 5. 65 (1H, dd, $J=8. 8, 15. 2$ Hz), 5. 68 (1H, dd, $J=9. 6,$

15. 2Hz), 6. 09 (1H, d, J=10. 8Hz), 6. 32 (1H, dd, J=10. 8, 15. 2Hz); ESI-MS m/z 574 (M+Na)⁺.

[実施例B46] (8E, 12E, 14E)-3, 6, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-N, N-ジメチルカルバモイロキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物B46)

化合物B46



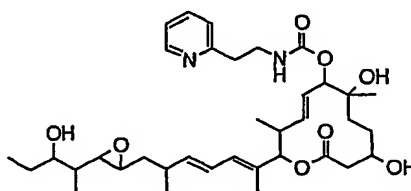
実施例B44と同様な方法で表記化合物（無色油状物）を合成した。

¹H-NMR Spectrum (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0. 88 (3H, d, J=6. 4Hz), 0. 90 (3H, d, J=6. 8Hz), 0. 93 (3H, t, J=7. 6Hz), 1. 08 (3H, d, J=6. 8Hz), 1. 14-1. 23 (4H, m), 1. 33-1. 68 (8H, m), 1. 74 (3H, d, J=1. 2Hz), 2. 42-2. 61 (4H, m), 2. 65 (1H, dd, J=2. 0, 8. 4Hz), 2. 72 (1H, dt, J=2. 4, 6. 0Hz), 2. 89 (3H, s), 2. 98 (3H, s); 3. 51 (1H, dt, J=4. 4, 8. 4Hz), 3. 75-3. 81 (1H, m), 4. 91 (1H, d, J=9. 6Hz), 5. 04 (1H, d, J=10. 8Hz), 5. 55 (1H, dd, J=10. 0, 15. 2Hz), 5. 65 (1H, dd, J=8. 4, 15. 2Hz), 5. 72 (1H, dd, J=10. 0, 15. 2Hz), 6. 09 (1H, d, J=11. 2Hz), 6. 32 (1H, dd, J=10. 8, 14. 8Hz); ESI-MS m/z 588 (M+Na)⁺.

[実施例B47] (8E, 12E, 14E)-3, 6, 21-トリヒドロキシ-6, 10,

12, 16, 20-ペンタメチル-7-N-(2-(2-ピリジル)エチル)カルバモイロキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド
(化合物B47)

化合物B47



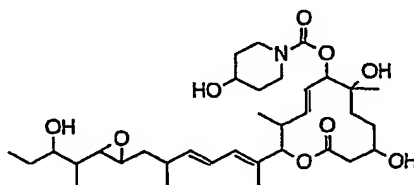
実施例B44と同様な方法で表記化合物（無色油状物）を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.14-1.24 (4H, m), 1.28-1.67 (8H, m), 1.74 (3H, s), 2.42-2.61 (4H, m), 2.65 (1H, dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$), 2.72 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 2.96 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.42-3.54 (3H, m), 3.74-3.80 (1H, m), 4.84-4.90 (1H, m), 5.04 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.53 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.65 (1H, dd, $J=8.4, 14.8\text{Hz}$), 5.67 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$), 7.26 (1H, dd, $J=5.2, 7.2\text{Hz}$), 7.31 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.75 (1H, dt, $J=1.6, 7.6\text{Hz}$), 8.45 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$); ESI-MS m/z 665 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[実施例B48] (8E, 12E, 14E)-3, 6, 21-トリヒドロキシ-7-((4

ーヒドロキシピペリジンー1ーイル) カルボニル) オキシー6, 10, 12, 16, 20ーペンタメチルー18, 19ーエポキシトリコサー8, 12, 14ートリエンー11ーオリド (化合物B48)

化合物B48

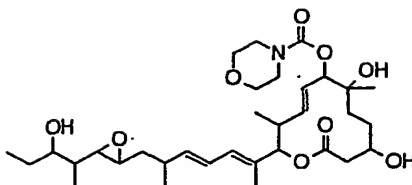


実施例B44と同様な方法で表記化合物 (無色油状物) を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.14–1.23 (4H, m), 1.30–1.67 (10H, m), 1.74 (3H, s), 1.79–1.86 (2H, m), 2.42–2.62 (4H, m), 2.65 (1H, dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$), 2.72 (1H, dt, $J=2.0, 6.0\text{Hz}$), 2.99–3.23 (2H, m), 3.51 (1H, dt, $J=4.4, 8.8\text{Hz}$), 3.74–4.13 (4H, m), 4.92 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.05 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.65 (1H, dd, $J=8.4, 14.8\text{Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=9.6, 14.8\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=10.8, 14.8\text{Hz}$); ESI-MS m/z 644 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[実施例B49] (8E, 12E, 14E)ー3, 6, 21ートリヒドロキシー6, 10, 12, 16, 20ーペンタメチルー7ー((モルホリンー4ーイル) カルボニル) オキシー18, 19ーエポキシトリコサー8, 12, 14ートリエンー11ーオリド (化合物B49)

化合物B 4 9

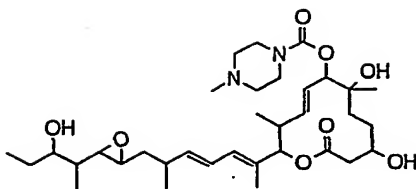


実施例B 4 4と同様な方法で表記化合物（無色油状物）を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0. 8 9 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0. 9 0 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0. 9 3 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1. 0 8 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1. 1 4–1. 2 3 (4H, m), 1. 3 0–1. 6 7 (8H, m), 1. 7 4 (3H, s), 2. 4 2–2. 6 1 (4H, m), 2. 6 5 (1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 2. 7 2 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 3. 3 5–3. 6 8 (9H, m), 3. 7 5–3. 8 1 (1H, m), 4. 9 5 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5. 0 4 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5. 5 7 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5. 6 5 (1H, dd, $J=8.4, 14.8\text{Hz}$), 5. 7 1 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 6. 0 9 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6. 3 2 (1H, dd, $J=10.8, 14.8\text{Hz}$); ESI-MS m/z 630 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[実施例B 5 0] (8E, 12E, 14E)-3, 6, 21-トリヒドロキシー-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-((4-メチルピペラジニン-1-イル)カルボニル)オキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物B 5 0)

化合物B 5 0

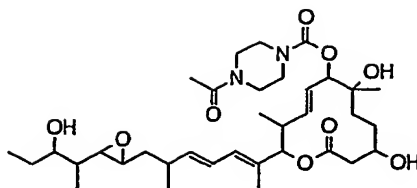


実施例B44と同様な方法で表記化合物（無色油状物）を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.14–1.23 (4H, m), 1.31–1.67 (8H, m), 1.74 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.37–2.62 (8H, m), 2.65 (1H, dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$), 2.72 (1H, dt, $J=2.0, 6.0\text{Hz}$), 3.39–3.71 (5H, m), 3.75–3.81 (1H, m), 4.93 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.65 (1H, dd, $J=8.4, 15.2\text{Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=9.6, 14.8\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=10.8, 14.8\text{Hz}$); ESI-MS m/z 621 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$.

[実施例B51] (8E, 12E, 14E)–7–((4–アセチルピペラジン–1–イル)カルボニル)オキシ–3, 6, 21–トリヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物B51)

化合物B51

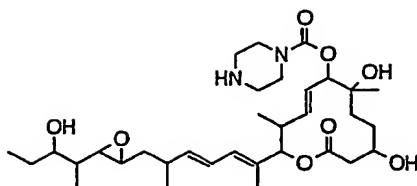


実施例B44と同様な方法で表記化合物（無色油状物）を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.14–1.23 (4H, m), 1.32–1.68 (8H, m), 1.74 (3H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 2.12 (3H, s), 2.41–2.62 (4H, m), 2.65 (1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 2.71 (1H, dt, $J=2.0, 6.0\text{Hz}$), 3.35–3.72 (9H, m), 3.74–3.82 (1H, m), 4.96 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.58 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.65 (1H, dd, $J=8.4, 14.8\text{Hz}$), 5.72 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=10.8, 14.8\text{Hz}$); ESI-MS m/z 671 (M+Na) $^+$.

[実施例B52] (8E, 12E, 14E)–3, 6, 21–トリヒドロキシー–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–7–((ピペラジン–1–イル) カルボニル) オキシー–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物B52)

化合物B52

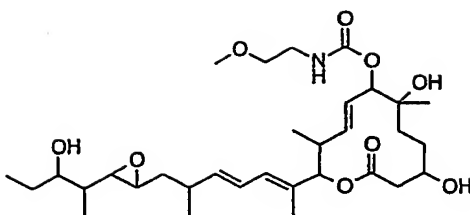


実施例B44と同様な方法で表記化合物（無色油状物）を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.11–1.23 (4H, m), 1.26–1.67 (8H, m), 1.74 (3H, s), 2.42–2.62 (4H, m), 2.65 (1H, dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$), 2.69–2.81 (5H, m), 3.36–3.69 (5H, m), 3.75–3.82 (1H, m), 4.94 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.66 (1H, dd, $J=8.8, 15.6\text{Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=10.8, 14.8\text{Hz}$); ESI-MS m/z 607 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例B53] (8E, 12E, 14E)–3, 6, 21–トリヒドロキシ–7–(N–(2–メトキシエチル))カルバモイロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド(化合物53)

化合物B53



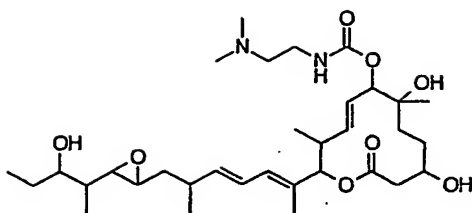
実施例B44と同様の方法にて表記化合物を無色油状物として得た。

化合物B53

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 500MHz) δ (ppm): 0.90 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 0.91 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 1.09 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.16–1.26 (1H, m), 1.21 (3H, s), 1.28–1.68 (8H, m), 1.75 (3H, s), 2.42–2.62 (4H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.5, 8.5\text{Hz}$), 2.73 (1H, dt, $J=2.0, 6.0\text{Hz}$), 3.25–3.32 (2H, m), 3.34 (3H, m), 3.44 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.48–3.51 (1H, m), 3.74–3.82 (1H, m), 4.90 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 5.05 (1H, d, $J=10.5\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=10.0, 15.0\text{Hz}$), 5.62–5.76 (2H, m), 6.09 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=11.0, 15.0\text{Hz}$); ESI-MS m/z 618 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[実施例B54] (8E, 12E, 14E)–7–(N–(2–ジメチルアミノ)エチル)カルバモイロキシ–3, 6, 21–トリヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物B54)

化合物B54

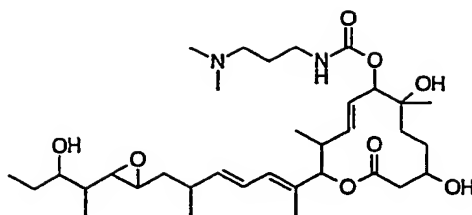


実施例B44と同様の方法により、表記の化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 500MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.09 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.16–1.26 (1H, m), 1.21 (3H, s), 1.28–1.68 (8H, m), 1.75 (3H, s), 2.26 (6H, s), 2.44 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 2.44–2.62 (4H, m), 2.67 (1H, dd, $J=2.0, 8.5\text{Hz}$), 2.73 (1H, dt, $J=2.0, 6.0\text{Hz}$), 3.25 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.48–3.54 (1H, m), 3.75–3.82 (1H, m), 4.90 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 5.05 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 5.63–5.74 (2H, m), 6.09 (1H, d, $J=10.5\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=11.0, 15.0\text{Hz}$); ESI-MS m/z 609 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例B55] (8E, 12E, 14E)–7–(N–(3–ジメチルアミノ)プロピル)カルバモイロキシ–3, 6, 21–トリヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物B55)

化合物B55

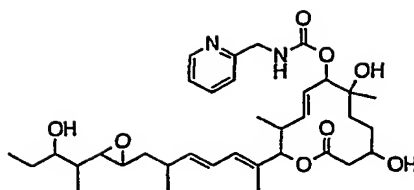


実施例B44と同様の方法にて表記の化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 500MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.91 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.09 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.16–1.72 (11H, m), 1.21 (3H, s), 1.75 (3H, s), 2.24 (6H, s), 2.36 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 2.42–2.62 (4H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$), 2.73 (1H, dt, $J=2.0, 9.0\text{Hz}$), 3.14 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.48–3.55 (1H, m), 3.75–3.82 (1H, m), 4.90 (1H, d, $J=10.5\text{Hz}$), 5.05 (1H, d, $J=10.5\text{Hz}$), 5.64–5.74 (2H, m), 6.09 (1H, d, $J=10.5\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=11.0, 15.0\text{Hz}$); ESI-MS m/z 623 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例B56] (8E, 12E, 14E)–3, 6, 21–トリヒドロキシー–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–7–N–(2–ピリジルメチル)カルバモイロキシー–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物B54)

化合物B56

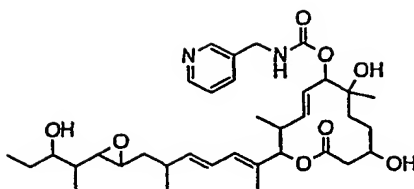


実施例 B 4 4 と同様な方法で表記化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.16–1.64 (9H, m), 1.23 (3H, s), 1.74 (3H, s), 2.40–2.60 (2H, m), 2.52 (2H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 2.64 (1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 2.72 (1H, dt, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 3.43–3.52 (1H, m), 3.70–3.81 (1H, m), 4.40 (2H, s), 4.95 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=9.2, 15.6\text{Hz}$), 5.65 (1H, dd, $J=8.8, 15.2\text{Hz}$), 5.73 (1H, dd, $J=10.4, 15.2\text{Hz}$), 6.08 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=11.2, 15.2\text{Hz}$), 7.29 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 7.37 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.80 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 8.47 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$); ESI-MS m/z 629 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 651 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[実施例 B 5 7] (8E, 12E, 14E)–3, 6, 21–トリヒドロキシー–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–7–N–(3–ピリジルメチル) カルバモイロキシ–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物 B 5 7)

化合物 B 5 7

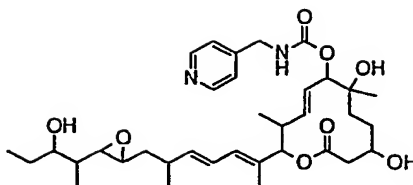


実施例B44と同様な方法で表記化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.87 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.17–1.66 (9H, m), 1.21 (3H, s), 1.74 (3H, s), 2.40–2.60 (2H, m), 2.52 (2H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 2.65 (1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 2.72 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 3.43–3.54 (1H, m), 3.72–3.82 (1H, m), 4.33 (2H, s), 4.92 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.55 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.65 (1H, dd, $J=8.4, 14.8\text{Hz}$), 5.70 (1H, dd, $J=9.6, 15.6\text{Hz}$), 6.08 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=10.8, 14.8\text{Hz}$), 7.39 (1H, dd, $J=5.2, 8.0\text{Hz}$), 7.77 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.42 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 8.47 (1H, brs); ESI-MS m/z 651 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[実施例B58] (8E, 12E, 14E)–3, 6, 21–トリヒドロキシー–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–7–N–(4–ピリジルメチル) カルバモイロキシー–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物B58)

化合物B58

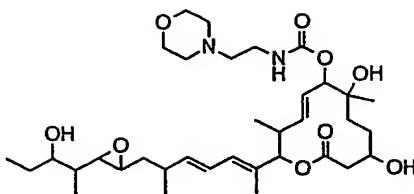


実施例B44と同様な方法で表記化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.15–1.66 (9H, m), 1.23 (3H, s), 1.74 (3H, s), 2.46–2.62 (4H, m), 2.65 (1H, dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$), 2.72 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 3.46–3.55 (1H, m), 3.72–3.82 (1H, m), 4.35 (2H, s), 4.93 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.65 (1H, dd, $J=8.4, 14.8\text{Hz}$), 5.72 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=10.8, 14.8\text{Hz}$), 7.34 (2H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.45 (2H, dd, $J=1.6, 4.8\text{Hz}$); ESI-MS m/z 629 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 651 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[実施例B59] (8E, 12E, 14E)–3, 6, 21–トリヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–7–N–(2–(モルホリン–4–イル)エチル)カルバモイロキシ–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物B59)

化合物B59

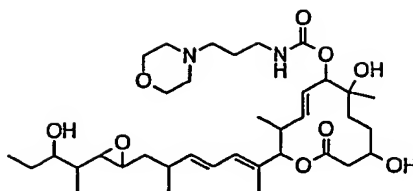


実施例B44と同様な方法で表記化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ . (ppm): 0.88 (3H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.07 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.17–1.66 (9H, m), 1.20 (3H, s), 1.74 (3H, s), 2.44–2.62 (8H, m), 2.65 (1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 2.72 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 3.26 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.28–3.36 (2H, m), 3.46–3.54 (1H, m), 3.62–3.72 (4H, m), 3.74–3.83 (1H, m), 4.84–4.88 (1H, m), 5.04 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.54 (1H, dd, $J=10.4, 15.2\text{Hz}$), 5.65 (1H, dd, $J=8.8, 15.2\text{Hz}$), 5.69 (1H, dd, $J=10.0, 15.6\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=10.8, 14.8\text{Hz}$); ESI-MS m/z 651 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例B60] (8E, 12E, 14E)–3, 6, 21–トリヒドロキシー–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–7–N–(3–(モルホリン–4–イル)プロピル)カルバモイロキシー–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物B60)

化合物B60

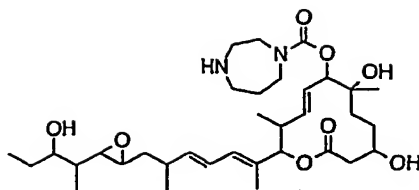


実施例B 4 4と同様な方法で表記化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 1.16–1.73 (11H, m), 1.20 (3H, s), 1.74 (3H, s), 2.36–2.62 (8H, m), 2.65 (1H, dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$), 2.72 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 3.10–3.16 (4H, m), 3.46–3.54 (1H, m), 3.62–3.72 (4H, m), 3.74–3.82 (1H, m), 4.84–4.88 (1H, m), 5.04 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.54 (1H, dd, $J=10.0, 14.8\text{Hz}$), 5.62–5.74 (2H, m), 6.09 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 665 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例B 6 1] (8E, 12E, 14E)–3, 6, 21–トリヒドロキシー–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–7–((ホモピペラジーン–1–イル)カルボニル)オキシ–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド(化合物B 6 1)

化合物B 6 1

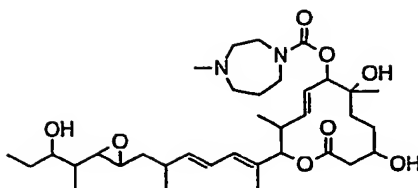


実施例B44と同様な方法で表記化合物（無色油状物）を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.14–1.25 (4H, m), 1.34–1.68 (8H, m), 1.74 (3H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 1.77–1.86 (2H, m), 2.41–2.63 (4H, m), 2.65 (1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 2.72 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 2.73–2.94 (4H, m), 3.41–3.68 (5H, m), 3.75–3.82 (1H, m), 4.94 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.05 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.65 (1H, dd, $J=8.4, 15.2\text{Hz}$), 5.72 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=10.8, 14.8\text{Hz}$); ESI-MS m/z 621 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例B62] (8E, 12E, 14E)–3, 6, 21–トリヒドロキシー–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–7–((4–メチルホモピペラジン–1–イル) カルボニル) オキシ–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物B62)

化合物B62

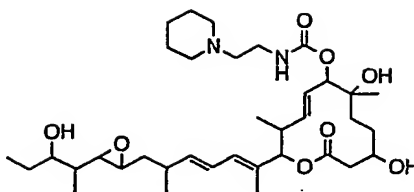


実施例B 4 4と同様な方法で表記化合物（無色油状物）を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.79 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 0.80 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.84 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 0.98 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.05–1.16 (4H, m), 1.24–1.58 (8H, m), 1.65 (3H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 1.76–1.84 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.33–2.58 (9H, m), 2.62 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 3.37–3.46 (3H, m), 3.48–3.58 (2H, m), 3.66–3.72 (1H, m), 4.85 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 4.95 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.48 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=8.4, 15.2\text{Hz}$), 5.63 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 6.00 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.23 (1H, dd, $J=10.8, 14.8\text{Hz}$); ESI-MS m/z 635 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例B 6 3] (8E, 12E, 14E)–3, 6, 21–トリヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–7–N–(2–(ピペリジン–1–イル) エチル) カルバモイロキシ–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物B 6 3)

化合物B 6 3

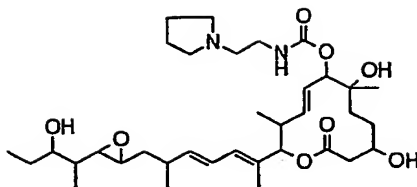


実施例B 4 4と同様な方法で表記化合物（無色油状物）を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.14–1.25 (4H, m), 1.32–1.67 (14H, m), 1.74 (3H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 2.40–2.62 (10H, m), 2.65 (1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 2.72 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 3.26 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.51 (1H, dt, $J=4.4, 8.4\text{Hz}$), 3.74–3.81 (1H, m), 4.86–4.92 (1H, m), 5.04 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.54 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.65 (1H, dd, $J=8.4, 14.8\text{Hz}$), 5.69 (1H, dd, $J=10.0, 14.8\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=10.8, 14.4\text{Hz}$); ESI-MS m/z 649 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例B 6 4] (8E, 12E, 14E)–3, 6, 21–トリヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–7–N–(2–(ピロリジン–1–イル) エチル) カルバモイロキシ–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物B 6 4)

化合物B 6 4

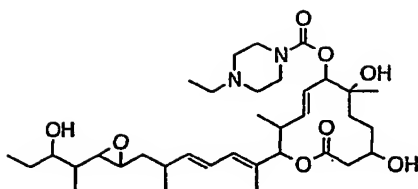


実施例B44と同様な方法で表記化合物（無色油状物）を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.14–1.25 (4H, m), 1.32–1.67 (8H, m), 1.74 (3H, s), 1.78–1.83 (4H, m), 2.42–2.62 (10H, m), 2.65 (1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 2.72 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 3.27 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.51 (1H, dt, $J=4.4, 8.4\text{Hz}$), 3.74–3.81 (1H, m), 4.86–4.92 (1H, m), 5.04 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.54 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.65 (1H, dd, $J=8.4, 14.8\text{Hz}$), 5.69 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 635 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例B65] (8E, 12E, 14E)–3, 6, 21–トリヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–7–((4–エチルピペラジン–1–イル) カルボニル) オキシ–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物B65)

化合物B65

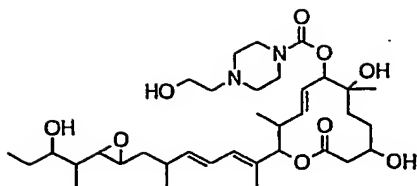


実施例B 4 4と同様な方法で表記化合物（無色油状物）を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.11 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.14–1.23 (4H, m), 1.33–1.67 (8H, m), 1.74 (3H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 2.40–2.63 (10H, m), 2.65 (1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 2.72 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 3.40–3.72 (5H, m), 3.75–3.81 (1H, m), 4.93 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.65 (1H, dd, $J=8.4, 15.2\text{Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=10.8, 14.8\text{Hz}$); ESI-MS m/z 635 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例B 6 6] (8E, 12E, 14E)–3, 6, 21–トリヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–7–((4–(2–ヒドロキシエチル)ピペラジン–1–イル)カルボニル)オキシ–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物B 6 6)

化合物B 6 6

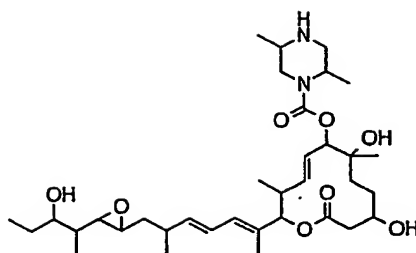


実施例B 4 4と同様な方法で表記化合物（無色油状物）を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.14–1.23 (4H, m), 1.33–1.67 (8H, m), 1.74 (3H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 2.43–2.61 (10H, m), 2.65 (1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 2.72 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 3.38–3.72 (7H, m), 3.74–3.81 (1H, m), 4.93 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.57 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 5.65 (1H, dd, $J=8.4, 14.8\text{Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=10.8, 14.8\text{Hz}$); ESI-MS m/z 651 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例B 6 7] (8E, 12E, 14E)–3, 6, 21–トリヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–7–((2, 5–ジメチルピペラジン–1–イル)カルボニル) オキシ–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物B 6 7)

化合物B 6 7

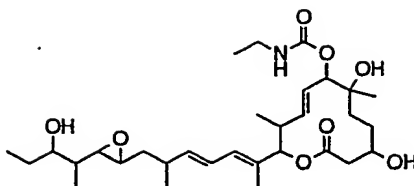


実施例B44と同様な方法で表記化合物（無色油状物）を合成した。

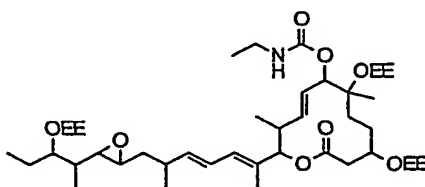
$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.11–1.26 (10H, m), 1.34–1.68 (8H, m), 1.74 (3H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 2.42–2.62 (5H, m), 2.65 (1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 2.72 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 3.04–3.36 (2H, m), 3.24–3.30 (1H, m), 3.51 (1H, dt, $J=4.4, 8.8\text{Hz}$), 3.65–3.73 (1H, m), 3.75–3.82 (1H, m), 4.18–4.28 (1H, m), 4.88–5.00 (1H, m), 5.05 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.57 (1H, dt, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.65 (1H, dd, $J=8.4, 14.8\text{Hz}$), 5.71 (1H, dt, $J=9.6, 15.2\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=10.8, 14.8\text{Hz}$).; ESI-MS m/z 635 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例B68] (8E, 12E, 14E)–7–N–エチルカルバモイロキシ–3, 6, 21–トリヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物B68)

化合物B68



(8E, 12E, 14E) - 3, 6, 21 - トリス (1 - エトキシエトキシ) - 7 - N
 - エチルカルバモイロキシ - 6, 10, 12, 16, 20 - ペンタメチル - 18, 19
 - エポキシトリコサ - 8, 12, 14 - トリエン - 11 - オリド



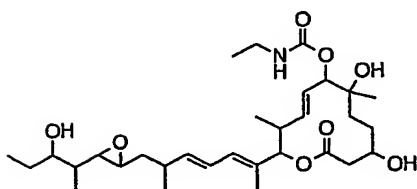
(8E, 12E, 14E) - 3, 6, 21 - トリス (1 - エトキシエトキシ) - 7 - ヒ
 ドロキシ - 6, 10, 12, 16, 20 - ペンタメチル - 18, 19 - エポキシトリコ
 サ - 8, 12, 14 - トリエン - 11 - オリド (16mg, 0.023mmol) のジ
 クロロメタン溶液 2.5mL に塩化銅 (I) (13mg, 0.13mmol) 及びエチ
 ルイソシアネート (16mg, 0.23mmol) を室温で加えた。この混合物を室温
 で 16 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈した後、飽和食塩水で洗浄した後、
 無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラ
 ムクロマトグラフィー (Kanto silica gel 60N spherical, neutral, 40-100 μ m、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル = 50 : 5
 0) にて精製し表記化合物 (11mg, 61%) を無色油状物として得た。

ESI-MS m/z 781 ($M+Na$)⁺.

(8E, 12E, 14E) - 7 - N - エチルカルバモイロキシ - 3, 6, 21 - トリヒ
ドロキシ - 6, 10, 12, 16, 20 - ペンタメチル - 18, 19 - エポキシトリコ

サー8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物B68)

化合物B68



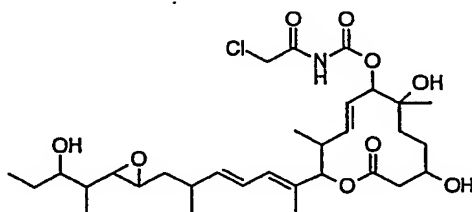
(8E, 12E, 14E)-3, 6, 21-トリス (1-エトキシエトキシ) -7-N-エチルカルバモイロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサー8, 12, 14-トリエン-11-オリド (11mg, 0.014mmol) のメタノール1.5mL溶液にパラトルエンスルホン酸ピリジニウム (17mg, 0.069mmol) を室温にて加え、同温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル15mLにて希釈した後、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Kanto silica gel 60N spherical, neutral, 40-100 μ m, 溶出液; 酢酸エチル) にて精製し表記化合物 (6.0mg, 61%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.10 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.18-1.66 (9H, m), 1.20 (3H, s), 1.74 (3H, s), 2.40-2.61 (2H, m), 2.52 (2H, d, $J=4\text{Hz}$), 2.65 (1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 2.72 (1H, dt, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 3.12 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 3.51 (1H, dt, $J=4.4, 4.4\text{Hz}$), 3.74-3.82 (1H, m), 4.88 (1H, m), 5.04 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.55 (1H, dd, $J=10, 15.2\text{Hz}$)

z), 5.62–5.72 (2H, m), 6.09 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 6.32 (1H, dd, $J=10.8, 15.2$ Hz); ESI-MS m/z 588 ($M+Na$)⁺.

[実施例B69] (8E, 12E, 14E)–7–(N-クロロアセチル)カルバモイロキシ–3, 6, 21–トリヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物B69)

化合物B69

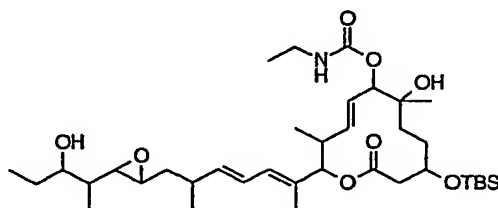


実施例B68と同様の方法に従って、クロロアセチルイソシアネートを用いて表記の化合物を無色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (CD₃OD, 500MHz) δ (ppm): 0.90 (3H, d, $J=6.5$ Hz), 0.90 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 0.94 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.09 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.16–1.21 (4H, m), 1.32–1.68 (8H, m), 1.75 (3H, s), 2.42–2.64 (4H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.0, 6.0$ Hz), 3.48–3.56 (1H, m), 3.74–3.84 (1H, m), 4.44 (2H, s), 5.01 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 5.06 (1H, d, $J=10.0$ Hz), 5.60–5.70 (2H, m), 5.73 (1H, dd, $J=10.0, 15.0$ Hz), 6.10 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 6.33 (1H, dd, $J=11.0, 15.0$ Hz); ESI-MS m/z 636 ($M+Na$)⁺.

[実施例B70] (8E, 12E, 14E) - 3 - (t-ブチルジメチルシロキシ) - 7 - (N-エチル) カルバモイロキシ - 3, 6, 21-トリヒドロキシ - 6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル - 18, 19-エポキシトリコサ - 8, 12, 14-トリエン - 11-オリド (化合物B70)

化合物B70



実施例B11で得られた化合物を化合物B12と同様の方法で7-アセトキシの加溶媒分解を行った後、エチルアミンを用いて実施例B44と同様の方法にて7-(N-エチル)カルバメトキシモイエティーに変換したのち、実施例B44と同様の方法にてエトキシエチル基の脱保護を行い表記の化合物を無色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (CD₃OD, 500MHz) δ (ppm): 0.09 (3H, s), 0.10 (3H, s), 0.88-0.97 (18H, m), 1.09 (3H, d, J=7.5Hz), 1.12 (3H, d, J=7.5Hz), 1.20 (3H, s), 1.20-1.26 (1H, m), 1.27-1.72 (8H, m), 1.73 (3H, s), 2.38 (1H, dd, J=4.0, 13.0Hz), 2.42-2.64 (3H, m), 2.66 (1H, d, J=8.0Hz), 2.73 (1H, t, J=6.0Hz), 3.08-3.20 (2H, m), 3.48-3.56 (1H, m), 3.88-3.96 (1H, m), 4.88 (1H, d, J=11.0Hz), 4.90 (1H, d, J=11.0Hz), 5.56 (1H, dd, J=10.0, 15.0Hz), 5.64-5.84 (2H, m), 6.11 (1H, d, J=11.0Hz), 6.32 (1H, dd, J=11.0, 15.0Hz); ESI-MS m/z 702 (M+

Na)⁺.

[実施例B71] (8E, 12E, 14E) - 7 - アセトキシ - 3, 6 - ジヒドロキシ - 6, 10, 12, 16, 20 - ペンタメチル - 21 - オキソ - 18, 19 - エポキシトリコサ - 8, 12, 14 - トリエン - 11 - オリド (11107C)

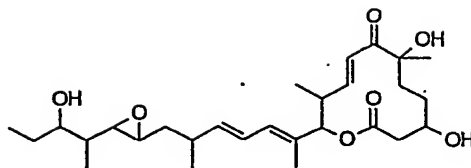
実施例B10で得られた化合物B10-2 (37mg, 57 μ mol) のクロロホルム5 mL 溶液を、Des s - M a r t i n 試薬 (72mg, 170 μ mol) のクロロホルム2.5 mL 懸濁液に加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に10%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え激しく攪拌した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (K a n t o s i l i c a g e l 60N s p h e r i c a l, n e u t r a l, 40 - 100 μ m, 溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1 - 1 : 1) にて精製し、3 - t - ブチルジメチルシロキシ - 21 - ケト体 (30mg, 81%) を得た。

得られた3 - t - ブチルジメチルシロキシ - 21 - ケト体 (25mg, 39 μ mol) のテトラヒドロフラン100 μ L 溶液を、トリフルオロ酢酸: テトラヒドロフラン: 水 = 1 : 10 : 5 混液2 mL に加え、室温にて5時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (K a n t o s i l i c a g e l 60N s p h e r i c a l, n e u t r a l, 40 - 100 μ m, 溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 3) で精製し、無色油状物 (11.1mg, 54%) を得た。

TLC、HPLCによりこのものが菌体培養液から得られた11107Cと一致することを確認した。

[実施例B72] (8E, 12E, 14E) - 3, 6, 21 - トリヒドロキシ - 7 - オキソ - 6, 10, 12, 16, 20 - ペンタメチル - 18, 19 - エポキシトリコサ - 8, 12, 14 - トリエン - 11 - オリド (化合物B72)

化合物B72



実施例B39で得られた(8E, 12E, 14E)-3, 6, 21-トリ(1-エトキシエトキシ)-7-ヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド(10mg, 14 μmol)のクロロホルム0.5mLを、Desse-Martin試薬(60mg, 140 μmol)のクロロホルム2mLの懸濁液に加え、室温で3時間攪拌した。反応液をチオ硫酸ナトリウム水溶液にあげ、激しく攪拌したのち、酢酸エチルを加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。

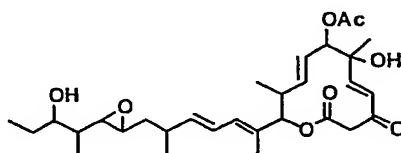
得られた残渣をメタノール2mLに溶解し、パラトルエンスルホン酸ピリジニウム(3mg, 11 μmol)を加え、室温で20時間攪拌した。溶媒を留去し、得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣を薄層クロマトグラフィー(MERCK Silicagel 60 F254, 0.2mm、展開液;ヘキサン:酢酸エチル=1:5)およびpreparative HPLC(Shiseido CAPCELL PAK C18, 10mm I. D. x 250mm, 溶出液;アセトニトリル:水=20:80-80:20)により精製し、表記の化合物を無色油状物(0.11mg, 2%)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 500MHz) δ (ppm): 0.91 (3H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 0.96 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.10 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$) 1.10-1.26 (2H, m), 1.29 (3H, m), 1.30-1.56 (4H, m), 1.58-

1. 72 (2H, m), 1. 78 (3H, s), 1. 77-1. 86 (1H, m), 2. 31 (1H, dd, $J=8.0, 14.0$ Hz), 2. 44-2. 54 (1H, m), 2. 64-2. 76 (4H, m), 3. 48-3. 56 (1H, m), 4. 13-4. 20 (1H, m), 5. 05 (1H, d, $J=10.5$ Hz), 5. 69 (1H, dd, $J=9.0, 15.0$ Hz), 6. 11 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 6. 28 (1H, dd, $J=10.5, 15.5$ Hz), 6. 34 (1H, dd, $J=11.0, 15.0$ Hz), 7. 03 (1H, d, $J=15.5$ Hz); ESI-MS m/z 515 ($M+Na$)⁺.

[実施例B73] (2E, 8E, 12E, 14E)-7-アセトキシ-6, 21-ジヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシ-3-オキソトリコサ-4, 8, 12, 14-テトラエン-11-オリド (化合物B73)

化合物B73



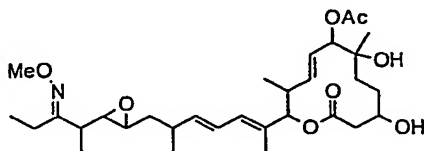
(2E, 8E, 12E, 14E)-7-アセトキシ-3, 6, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-4, 8, 12, 14-テトラエン-11-オリド (11. 2mg, 20. 9 μ mol) をジクロロメタン (0. 5mL) に溶解し0℃に冷却した。この溶液に MnO_2 (54. 5mg) を加え、0℃で2時間、室温で1時間攪拌した。この反応液をセライト濾過後、濃縮した。得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィー (MERCK Silica gel 160 F254, 0. 5mm、展開液; 酢酸エチル: ヘキサン=3: 1) にて精製し、表記化合物B73 (9. 8mg, 18. 3 μ mol, 87. 6%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0. 84

(1H, d, $J=7\text{ Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=7\text{ Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=8\text{ Hz}$), 1.07 (3H, d, $J=7\text{ Hz}$), 1.14–1.23 (1H, m), 1.34 (3H, s), 1.41–1.55 (3H, m), 1.59–1.67 (1H, m), 1.69 (3H, d, $J=0.7\text{ Hz}$), 2.09 (3H, s), 2.41–2.51 (1H, m), 2.51–2.60 (1H, m), 2.64 (1H, dd, $J=2, 8\text{ Hz}$), 2.71 (1H, dt, $J=2, 6\text{ Hz}$), 3.50 (1H, dt, $J=5, 9\text{ Hz}$), 3.56 (1H, d, $J=15\text{ Hz}$), 3.68 (1H, d, $J=15\text{ Hz}$), 5.02 (1H, d, $J=11\text{ Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=10\text{ Hz}$), 5.40 (1H, dd, $J=10, 15\text{ Hz}$), 5.59 (1H, dd, $J=10, 15\text{ Hz}$), 5.65 (1H, dd, $J=9, 15\text{ Hz}$), 6.05 (1H, d, $J=11\text{ Hz}$), 6.21 (1H, d, $J=16\text{ Hz}$), 6.30 (1H, dd, $J=11, 15\text{ Hz}$), 6.66 (1H, d, $J=17\text{ Hz}$); FAB-MS m/z 533 ($M+H$)⁺.

[実施例B74] (8E, 12E, 14E)–7–アセトキシ–3, 6–ジヒドロキシ–21–メトキシイミノ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–18, 19–エボキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物B74)

化合物B74



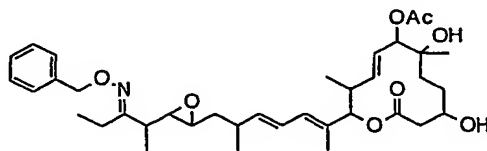
(8E, 12E, 14E)–7–アセトキシ–3, 6, 21–トリヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–21–オキソ–18, 19–エボキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (5.0mg, 0.0093mmol) のピリジン溶液0.5mLにメトキシヒドロキシルアミン (1.2mg, 0.014mmol) のピリジン溶液0.5mLを室温に加えた。この混合物を60℃で16時間撹拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈した後、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネ

シウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィー (MERCK Silicagel 60 F254, 0.2mm, 展開液; 酢酸エチル) にて精製し表記化合物 (2.2mg, 42%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.87 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.03 (3H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 1.05–1.10 (6H, m), 1.18 (3H, s), 1.26–1.70 (6H, m), 1.74 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.20–2.32 (2H, m), 2.42–2.60 (3H, m), 2.52 (2H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 2.70–2.88 (2H, m), 3.73–3.80 (1H, m), 3.78 (3H, s), 5.04 (2H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=10.0, 15.2\text{Hz}$), 5.66 (1H, dd, $J=8.4, 16.4\text{Hz}$), 5.69 (1H, dd, $J=9.2, 15.6\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=12.8, 14.8\text{Hz}$); ESI-MS m/z 586 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[実施例B75] (8E, 12E, 14E)–7–アセトキシ–21–ベンジロキシイミノ–3, 6–ジヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物B75)

化合物B75



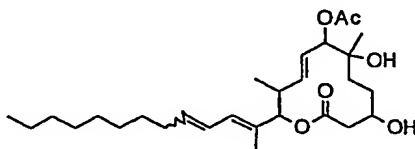
実施例B74と同様な方法で表記化合物 (無色油状物) を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.85 (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.03–1.15 (10H, m), 1.18 (3H,

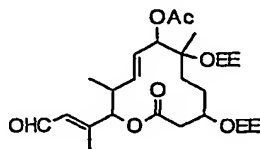
s), 1.32–1.47 (3H, m), 1.52–1.68 (3H, m), 1.71–1.74 (3H, m), 2.06 (3H, s), 2.10–2.37 (2H, m), 2.38–2.61 (4H, m), 2.66–2.91 (2H, m), 3.74–3.81 (1H, m), 4.99–5.06 (4H, m), 5.51–5.73 (3H, m), 6.02–6.11 (1H, m), 6.24–6.35 (1H, m), 7.23–7.34 (5H, m); ESI-MS m/z 662 ($M+Na$)⁺.

[実施例B76] (8E, 12E)–7–アセトキシ–3, 6–ジヒドロキシ–6, 10, 12–トリメチルトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物B76)

化合物B76



(8E, 12E)–7–アセトキシ–3, 6–ビス(1–エトキシエトキシ)–6, 10, 12–トリメチル–14–オキソテトラデカ–8, 12–ジエン–11–オリド



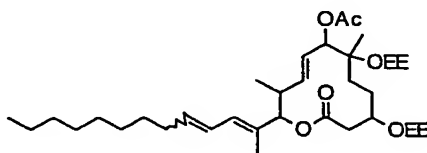
(8E, 12E, 14E)–7–アセトキシ–3, 6, 21–トリス(1–エトキシエトキシ)–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (18mg, 0.024mmol) に四酸化オスミウム (4.9mg, 0.13mmol) のピリジン溶液 1.2mL を –10℃ で加えた。この混合物を同温で 1 時間攪拌した。反応液に NaHSO₃ 水溶液を加え室温で 10 分間攪拌した。混合物を酢酸エチルにて希釈し、1N 塩酸、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し粗ジオール体 (14mg, 71%)

を無色油状物として得た。本粗生成物を精製せずに次の反応に使用した。

粗ジオール体 (15 mg, 0.018 mmol) のトルエン 1.0 mL 溶液に四酢酸鉛 (41 mg, 0.092 mmol) 及び炭酸カリウム (18 mg, 0.13 mmol) を室温にて加え、同温で 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル 15 mL にて希釈した後、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Kanto silica gel 60N spherical, neutral, 40–100 μ m、溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=50:50) にて精製し表記化合物 (5.4 mg, 57%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm): 0.95 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 1.12–1.36 (15H, m), 1.38–1.78 (4H, m), 2.04 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.46–2.68 (3H, m), 3.46–3.90 (5H, m), 4.74–5.23 (4H, m), 5.58 (1H, dd, $J=10.0, 15.6$ Hz), 5.74–5.86 (1H, m), 6.02 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 10.03 (1H, d, $J=7.6$ Hz); ESI-MS m/z 535 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

(8E, 12E)-7-アセトキシ-3,6-ビス(1-エトキシエトキシ)-6,10,12-トリメチルトリコサ-8,12,14-トリエン-11-オリド



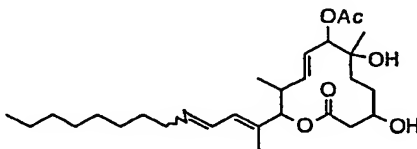
ジイソプロピルアミン (31 mg, 0.36 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 1.8 mL に 1.57 M の $n\text{-BuLi}$ ヘキサン溶液 0.17 mL を -78°C で滴下後、同温で 20 分間攪拌した。本溶液に 1,3-benzothiazol-2-yl nonyl sulfone (44 mg, 0.14 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 1 mL

を -78°C で加えた後、同温で30分間攪拌した。本溶液0.6mL (8.8mg, 0.027mmol, 1,3-benzothiazol-2-ynonylsulfoneのアニオン相当)を(8E, 12E)-7-アセトキシ-3,6-ビス(1-エトキシエトキシ)-6,10,12-トリメチル-14-オキソテトラデカ-8,12-ジエン-11-オリド(6.9mg, 0.013mmol)のテトラヒドロフラン溶液0.5mLに -78°C で加えた。本溶液を徐々に(1時間50分間)に室温まで攪拌下昇温した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、さらに酢酸エチルにて希釈した後、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Kanto silica gel 60N spherical, neutral, 40-100 μm 、溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=80:20)にて精製し表記化合物(3.2mg, 38%)を淡黄色油状物として得た。

ESI-MS m/z 645 ($M+Na$) $^{+}$.

(8E, 12E)-7-アセトキシ-3,6-ジヒドロキシ-6,10,12-トリメチルトリコサ-8,12,14-トリエン-11-オリド (化合物B76)

化合物B76

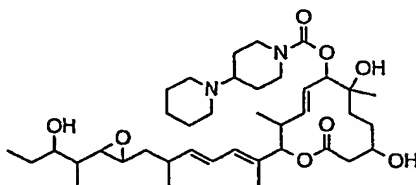


(8E, 12E)-7-アセトキシ-3,6-ビス(1-エトキシエトキシ)-6,10,12-トリメチルトリコサ-8,12,14-トリエン-11-オリド(3.2mg, 0.0051mmol)のメタノール溶液1mLにパラトルエンスルホン酸ピリジニウム(13mg, 0.051mmol)を室温にて加え、同温で2.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル1mLにて希釈し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィー(MERC

K Silicagel 60 F254, 0.25mm, 展開液；ヘキサン：酢酸エチル＝1：2）にて精製し表記化合物（1.2mg, 49%）を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.85–0.92 (6H, m), 1.18 (3H, s), 1.20–1.65 (16H, m), 1.73 (3H, d, $J=4\text{Hz}$), 2.06 (3H, s), 2.07–2.23 (2H, m), 2.50–2.62 (3H, m), 3.75–3.82 (1H, m), 5.02–5.12 (2H, m), 5.50–5.62 (1H, m), 5.62–5.80 (2H, m), 6.04–6.43 (2H, m); ESI-MS m/z 501 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.
[実施例B77] (8E, 12E, 14E)–3, 6, 21–トリヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–((4–(ピペリジン–1–イル)–ピペリジン–1–イル)カルボニル)オキシ–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物B77)

化合物B77



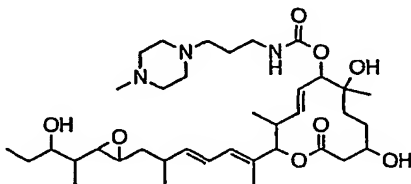
実施例B44と同様な方法で表記化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.20 (3H, s), 1.14–1.67 (17H, m), 1.74 (3H, s), 1.86–1.92 (2H, m), 2.42–2.62 (10H, m), 2.65 (1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 2.72 (1H, dt, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 2.73–2.83

(2H, m), 3.46–3.54 (1H, m), 3.74–3.82 (1H, m), 4.13–4.22 (1H, m), 4.91 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 5.04 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 5.56 (1H, dd, 10.0, 15.2 Hz), 5.65 (1H, dd, $J=8.4$, 15.2 Hz), 5.71 (1H, dd, $J=9.6$, 15.2 Hz), 6.09 (1H, d, $J=10.4$ Hz), 6.32 (1H, dd, $J=10.8$, 15.2 Hz); ESI-MS m/z 689 ($M+H$)⁺.

[実施例B78] (8E, 12E, 14E)–3, 6, 21–トリヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–7–N–(3–(4–メチルピペラジン–1–イル)プロピル)カルバモイロキシ–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物B78)

化合物B78



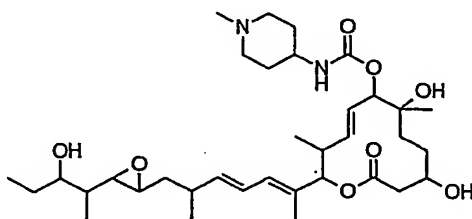
実施例B44と同様な方法で表記化合物を無色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=5.2$ Hz), 0.90 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 0.93 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.07 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 1.20 (3H, s), 1.16–1.72 (11H, m), 1.74 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.36–2.62 (14H, m), 2.65 (1H, dd, $J=2.4$, 8.4 Hz), 2.72 (1H, dt, $J=2.4$, 6.0 Hz), 3.13 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 3.46–3.54 (1H, m), 3.74–3.82 (1H, m), 5.04 (1H, d, $J=10.4$ Hz), 5.54 (1H, dd, $J=10.0$, 15.2 Hz)

z), 5.65 (1H, dd, $J=8.4, 14.8$ Hz), 5.69 (1H, dd, $J=9.6, 15.2$ Hz), 6.09 (1H, d, $J=11.2$ Hz), 6.32 (1H, dd, $J=10.8, 14.8$ Hz); ESI-MS m/z 678 (M+H)⁺.

[実施例B79] (8E, 12E, 14E)-3, 6, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)カルバモイロキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物B79)

化合物B79



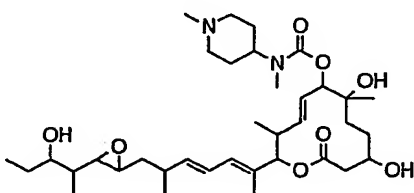
実施例B44と同様な方法で表記の化合物を無色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (CD₃OD, 500MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 0.89 (3H, d, $J=8.0$ Hz), 0.94 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.07 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.14-1.24 (1H, m), 1.20 (3H, s), 1.26-1.68 (10H, m), 1.74 (3H, s), 1.84-1.94 (2H, m), 2.10-2.20 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.40-2.64 (4H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.0, 8.0$ Hz), 2.73 (1H, dt, $J=2.5, 6.0$ Hz), 2.78-2.88 (2H, m), 3.30-3.46 (1H, br), 3.48-3.55 (1H, m), 3.74-3.82 (1H, m), 4.89 (1H, d, $J=10.0$ Hz), 5.05 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 5.55 (1H, dd, $J=9.5, 15.0$ Hz), 5.62-5.74 (2H, m), 6.09 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 6.31

(1H, dd, $J=11.0, 15.0$ Hz); ESI-MS m/z 635 ($M+H$)⁺.

[実施例B80] (8E, 12E, 14E)-3, 6, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-N-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)カルバモイロキシ-18, 19-エボキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物B80)

化合物B80



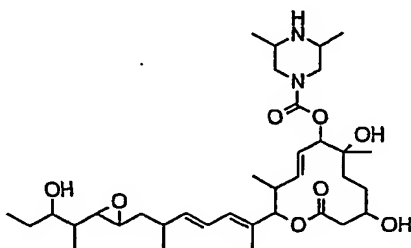
実施例B44と同様な方法で表記化合物を無色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 0.90 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 0.93 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.08 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 1.14-1.22 (4H, m), 1.33-1.68 (10H, m), 1.74 (3H, s), 1.74-1.87 (2H, m), 2.06-2.21 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.42-2.62 (4H, m), 2.65 (1H, dd, $J=2.4, 8.4$ Hz), 2.72 (1H, dt, $J=2.4, 6.0$ Hz), 2.84 (3H, br-s), 2.87-2.97 (2H, m), 3.51 (1H, dt, $J=4.4, 8.4$ Hz), 3.75-3.81 (1H, m), 3.87-4.14 (1H, m), 4.95 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 5.05 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 5.56 (1H, dd, $J=10.0, 15.2$ Hz), 5.65 (1H, dd, $J=8.4, 14.8$ Hz), 5.72 (1H, dd, $J=9.6, 14.8$ Hz), 6.09 (1H, d, $J=10.0$ Hz).

Hz), 6.32 (1H, dd, $J=10.8, 14.8$ Hz); ESI-MS m/z 649 (M+H)⁺.

[実施例B81] (8E, 12E, 14E)-3, 6, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-((3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)カルボニル)オキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物B81)

化合物B81



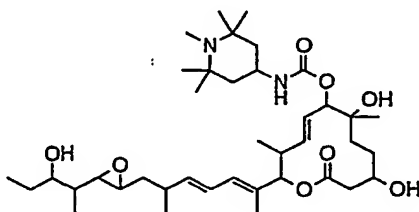
実施例B44と同様な方法で表記化合物を無色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 0.90 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 0.93 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.05-1.10 (9H, m), 1.14-1.22 (4H, m), 1.33-1.68 (8H, m), 1.74 (3H, d, $J=0.8$ Hz), 2.30-2.62 (6H, m), 2.65 (1H, dd, $J=2.4, 8.4$ Hz), 2.66-2.77 (3H, m), 3.51 (1H, dt, $J=4.4, 8.4$ Hz), 3.75-3.81 (1H, m), 3.90-4.02 (1H, m), 4.15-4.28 (1H, m), 4.88-4.99 (1H, m), 5.04 (1H, d, $J=10.4$ Hz), 5.57 (1H, dd, $J=10.0, 15.2$ Hz), 5.65 (1H, dd, $J=8.4, 15.2$ Hz), 5.71 (1H, dd, $J=9.6, 15.2$ Hz), 6.09 (1H, d, $J=10.0$ Hz), 6.32 (1H, dd, $J=10.8, 15.$

2 Hz); ESI-MS m/z 635 (M+H)⁺.

[実施例B82] (8E, 12E, 14E)-3, 6, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-N-(1, 2, 2, 6, 6-ペンタメチルピペリジン-4-イル)カルバモイロキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物B82)

化合物B82



実施例B44と同様な方法で表記化合物を無色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.89 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.90 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.93 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.06-1.80 (34H, m), 2.27 (3H, s), 2.42-2.61 (4H, m), 2.65 (1H, dd, J=2.4, 8.4 Hz), 2.72 (1H, dt, J=2.4, 6.0 Hz), 3.51 (1H, dt, J=4.4, 8.4 Hz), 3.74-3.83 (2H, m), 4.87-4.92 (1H, m), 5.05 (1H, d, J=10.8 Hz), 5.55 (1H, dd, J=10.0, 15.2 Hz), 5.65 (1H, dd, J=8.4, 14.8 Hz), 5.69 (1H, dd, J=9.6, 14.8 Hz), 6.09 (1H, d, J=10.8 Hz), 6.32 (1H, dd, J=11.2, 14.8 Hz); ESI-MS m/z 691 (M+H)⁺.

[実施例C1] 11107A-GのU251ヒトグリオーマ細胞でのVEGF産生抑制作用

10% ウシ胎児血清、ペニシリン(100 単位/ml)、ストレプトマイシン(100 μ g/ml)を含むダルベッコ変法イーグル培地 (DMEM、SIGMA 社製) で培養した U251 ヒトグリオーマ細胞を 4×10^4 cells/well ずつ 96 ウェルプレートに播く。CO₂ インキュベーター (5%CO₂) で 37℃ 下一晩培養した後、培地を除去し、180 μ l の上記培養液を入れる。3 倍系列で希釈した試験化合物を含む 20 μ l の上記培養液を添加後、低酸素 (2% O₂) インキュベーターで 18 時間培養し、その培養上清を ELISA キット (免疫生物研究所) にて測定した。

低酸素刺激により発現した VEGF 量を 50% 抑制する濃度を求めた (IC₅₀ 値) 結果を表 9 に示した。表に示した通り、11107B が最も強く VEGF 産生を抑制し、11107C 及び D がそれに次ぐ強さであった。11107F 及び G の活性は非常に弱かった。

化合物	VEGF 産生抑制作用: IC ₅₀ (ng/ml)
11107 B	0.8
11107 C	3.0
11107 D	3.2
11107 E	36.3
11107 A	111

[実施例 C 2] 11107B の各種癌細胞での VEGF 産生抑制作用

10% ウシ胎児血清、ペニシリン(100 単位/ml)、ストレプトマイシン(100 μ g/ml)を含むダルベッコ変法イーグル培地 (DMEM、SIGMA 社製) で培養した WiDr ヒト大腸癌細胞、PC3 ヒト前立腺癌細胞、DU145 ヒト大腸癌細胞 および HT1080 ヒト大腸癌細胞を 3×10^4 cells/well ずつ 96 ウェルプレートに播く。CO₂ インキュベーター (5%CO₂) で 37℃ 下一晩培養した後、培地を除去し、180 μ l の上記培養液を入れる。3 倍系列で希釈した試験化合物を含む 20 μ l の上記培養液を添加後、低酸素 (2% O₂) インキュベーターで 18 時間培養し、その培養上清を ELISA キット (免疫生物研究所) にて測定した。

低酸素刺激により発現した VEGF 量を 50% 抑制する濃度を求めた (IC₅₀ 値)。結果を表 10 に示した。11107B は、実験に用いた全ての細胞株で VEGF 産生抑制

効果を示した。

各種癌細胞	VEGF産生抑制作用：(IC ₅₀ :ng/ml)
WiDr	0.65
PC3	0.71
DU-145	1.05
HT1080	1.89

[実施例C 3] 11107B の固形癌増殖抑制作用

11107B の *in vivo* での固形癌増殖抑制活性を調べるために、ヒト乳癌 BSY-1 細胞をヌードマウスの体側皮下に移植し、腫瘍体積が 100 mm³ 程度になった時点で各群の腫瘍体積の平均が均一になるように群分けをし、対照群 10 匹、11107B 投与群 5 匹とした。11107B 投与群には、11107B を 10 mg/kg となるように単回静注し、対照群には媒体を投与した。5 日、8 日、12 日および 15 日目の腫瘍体積を測定し、投与開始時の腫瘍体積を 1 として、相対的な腫瘍体積を求めた。結果を表 11 に示した。

表に示す通り、11107B は単回の投与で固形腫瘍の抑制効果を示した。

投与後日数	1日目	5日目	8日目	12日目	15日目
対照群	1	1.79	2.05	2.54	2.59
11107B群	1	1.08	1.28	1.40	1.70

[実施例C 4] VEGF の転写を抑制する化合物をスクリーニングするレポーター系の構築

(1). VEGF プロモータからの転写を反映したレポーターベクターの構築

VEGF プロモータからの転写を反映したレポーター系を作製するため、VEGF プロモータ配列をクローニングし、分泌型アルカリホスファターゼ (PLAP) ベクターに挿入してレポーターベクターを構築した。

ヒト VEGF のプロモータ領域を得るために、ファージライブラリーから VEGF ゲノムをクローニングした。VEGF cDNA (GenBank accession number:X62568) を基に、配列番号 1 および 2 に記載の配列の PCR プライマーをデザインし、PCR を行って約

340 bp のフラグメントを得た。これをプローブとしてヒトゲノムフェージライブラリー (human genomic library、Clontech 社) をスクリーニングし、VEGF 5'フランキング領域約 5.4 kb を含む pUC18-VEGFA を得た。この pUC18-VEGFA を *Kpn*I/*Nhe*I で切断し、得られた約 2.3 kb の VEGF プロモーター領域を分泌型アルカリフォスファターゼ(PLAP)レポーターベクター (後藤ら、Mol. Pharmacol., 49, 860-873, 1996) のマルチクローニングサイト *Kpn*I/*Nhe*I 間に挿入して、VEGF-PLAP ベクターを構築した。

10% ウシ胎児血清を含むダルベッコ変法イーグル培地 (DMEM、SIGMA 社製) で培養した U251 細胞に、上記 VEGF-PLAP ベクターを導入し、1 mg/ml G418 (Merck 社) 存在下で培養し、G418 耐性の安定クローン(U251/1-8 細胞)を樹立した。

U251/1-8 細胞は、Minchenko らの報告 (Cell. Mol. Biol. Res., 40, 35-39, 1994) と同様低酸素下 (2% O₂ インキュベーター) で PLAP を培地中に分泌し、VEGF プロモーターからの転写を反映したレポーター系であることが確認された。以下、このクローンをを用いて低酸素刺激で誘導される VEGF 産生を抑制する化合物のスクリーニングを行った。

[実施例 C 5]11107 各種類縁体、誘導体の VEGF 転写抑制活性

血清中のアルカリフォスファターゼの影響を除くため、U251/1-8 細胞を充分量の PBS (Phosphate buffered saline) で 2 回洗浄し、65℃、20 分間処理により血清中のアルカリフォスファターゼを失活させた血清を 10%含む DMEM 培地に希釈して 4×10^4 cells / 180 μ l づつ 96 ウェルプレートに播いた。

CO₂ インキュベーター (5% CO₂) で 37℃下で一晩培養した後、3 倍系列で希釈した試験化合物を含む 20 μ l の上記培養液を添加後、低酸素 (2% O₂) インキュベーターで 18 時間培養した。培養上清中の PLAP 活性は、50 μ l の 0.28 M Na₂CO₃-NaHCO₃ 緩衝液 (pH 10.0, 8.0 mM MgSO₄) に 10 μ l の培養上清を添加し、最後に 50 μ l のアルカリフォスファターゼ基質 (ルミステイン、株式会社ゲノムサイエンス) を添加した。1 時間の反応後、PLAP 活性をマイクロプレートリーダー (パーキンエルマー社) で化学発光を検出してアルカリフォスファターゼ活性を測定した。

通常酸素下での PLAP 活性を 0 %、低酸素下処理したときの細胞の PLAP 活性を 100 %とし、PLAP 活性を 50 %抑制する濃度を PLAP の IC₅₀ 値とした。

実施例 A 1 から A 8 2 で得られた 11107 類縁体の VEGF 転写抑制活性の IC₅₀ 値を測定した結果、11107B, 11107C, 11107D, 11107E, 11107H, 11107I, 11107J, 11107K, 11107L, 11107M, 11107N, 11107P, 11107Q, 11107R, 11107T, 11107U, 11107W, 11107X, 11107Y, 11107Z, 11107AB, 11107AD, 11107AE, 11107AJ, 11107AL, 11107AM, 11107AN, 11107AP, 11107AQ, 11107AW, 11107AX, 11107AY, 11107AZ, 11107BF, 11107BG, 11107BH, 11107BI の IC₅₀ 値が 1 ~ 100 nM の範囲内であり、VEGF 転写抑制活性を示した。

また、実施例 B 1 から B 5 8 で得られた 11107 誘導体化合物の VEGF 転写抑制活性の IC₅₀ 値を測定した結果、化合物 B 1-1, B 1-2, B 2-1, B 2-2, B 3-1, B 3-2, B 8-1, B 8-2, B 8-4, B 8-5, B 9, B 16-1, B 17, B 18-1, B 18-3, B 20-2, B 21-2, B 21-3, B 21-4, B 23-1, B 24, B 25, B 26, B 27, B 28, B 29, B 30-2, B 30-3, B 33-1, B 33-2, B 35-1, B 35-2, B 36-2, B 37-1, B 39, B 40, B 41, B 42, B 43-1, B 43-2, B 44, B 45, B 46, B 47, B 48, B 49, B 50, B 51, B 52, B 53, B 54, B 55, B 56, B 57, B 58, B 59, B 60, B 61, B 62, B 63, B 64, B 65, B 66, B 67, B 69, B 74, B 75, B 77, B 78, B 79, B 80, B 81, B 82 の IC₅₀ 値が 0.5 ~ 100 nM の範囲内であり、VEGF 転写抑制活性を示した。

具体的には、以下の表に示す IC₅₀ 値であった。

類縁体・誘導体	VEGF 転写抑制活性 (IC ₅₀ : nM)
11107B	1.8
11107C	8.2
11107D	6.6
11107H	3.1
11107J	5.9

11107K	2.7
11107AM	2.6
11107BH	2.6
化合物 B 2 0 - 2	1.6

[実施例 C 6] 11107B の各種癌細胞に対する増殖抑制活性

(1). 11107B の白血病細胞増殖抑制活性

10%ウシ胎児血清を含む RPMI1640 (SIGMA 社製) で培養した Dami ヒト巨核球細胞、MOLT4 ヒト急性リンパ芽球細胞、K562 ヒト慢性骨髄性細胞、U937 ヒト組織球性リンパ腫および p388 マウスリンパ腫を 2×10^3 cells / 180 μ l づつ 96 ウェルプレートに播き、CO₂インキュベーター (5 % CO₂) で 37℃ 下で一晩培養した。その後、2 倍系列で希釈した 11107B を含む 20 μ l の上記培養液を添加後、CO₂インキュベーターで更に 3 日間培養した。

培養した細胞に 20 μ l の AlamarBlue 試薬 (Biosource 社) を添加し、3~5 時間後にマイクロプレートリーダー (ARBO、パーキンエルマー社) にて蛍光活性(ex 530 nm / em 590 nm)を測定した。化合物を加えていない対照の細胞増殖を 100%とし、それを 50%抑制する濃度を求めた。表に示した通り、11107B は広い範囲の白血病細胞に対して増殖抑制活性を示した。

細胞株	増殖抑制活性 : IC50 (nM)
Dami	1.2
MOLT4	1.5
U937	1.1
K562	2.1
p388	2.0

(2). 11107B の各種癌細胞に対する増殖抑制活性

10%ウシ胎児血清を含む DMEM (SIGMA 社製) で培養した H460 ヒト肺癌細胞、U251 ヒト脳腫瘍細胞、BSY-1 および MDA-MB435 ヒト乳癌細胞、PC- 3 および DU145

ヒト前立腺癌細胞、OVCAR-3 ヒト卵巣癌細胞、WiDr ヒト大腸癌細胞、B16 メラノーママウス黒色腫細胞を 2×10^3 cells / 180 μ l づつ 96 ウェルプレートに播き、CO₂ インキュベーター (5 % CO₂) で 37℃ 下で一晩培養した。その後、2 倍系列で希釈した試験化合物を含む 20 μ l の上記培養液を添加後、CO₂ インキュベーターで更に 3 日間培養した。

培養した細胞に 20 μ l の AlamarBlue 試薬 (Biosource 社) を添加し、3~5 時間後にマイクロプレートリーダー (ARBO、パーキンエルマー社) にて蛍光活性 (ex 530 nm / em 590 nm) を測定した。化合物を加えていない対照の細胞増殖を 100% とし、それを 50% 抑制する濃度を求めた。調べた細胞株に対する IC₅₀ 値は 0.9~2.9 nM であり、11107B は広い範囲の癌種に対し、増殖抑制活性を示した。

[実施例 C 7] 11107 各種類縁体、誘導体の固形癌増殖抑制作用

11107 各種類縁体、誘導体の *in vivo* での固形癌増殖抑制活性を調べるために、WiDr ヒト大腸癌細胞をヌードマウスの体側皮下に移植し、腫瘍体積が 100mm³ 程度になった時点で各群の腫瘍体積の平均が均一になるように群分けをし、対照群 10 匹、11107 各種類縁体及び誘導体投与群 5 匹とした。投与群には、11107 各種類縁体及び誘導体を 0.625 mg, 2.5 mg, 10 mg/kg/day の何れかとなるように 5 日間静注し、対照群には媒体を投与した。

15 日目あるいは 16 日目の腫瘍体積を測定し、対照群の腫瘍体積を 100% として、相対的な腫瘍体積比 (T/C%) を求めた。調べた 11107 類縁体、誘導体の中で、11107B, 11107D, 11107BH、および化合物 B 2 0 - 2, B 5 0,, B 5 2 B 5 4, B 5.5 が腫瘍体積の増加抑制効果を示し、対照群に対する相対的な腫瘍体積比 (T/C%) は 1~50 % の範囲内であった。

配列表

<110> Eisai Co., Ltd.

<120> 新規生理活性物質

<130> 02001

<150> JP 2001/25458

<151> 2001-2-1

<160> 2

<170> PatentIn Ver. 2.0

<210> 1

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<400> 1

atgaactttc tgctgtcttg ggtgcattgg

30

<210> 2

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

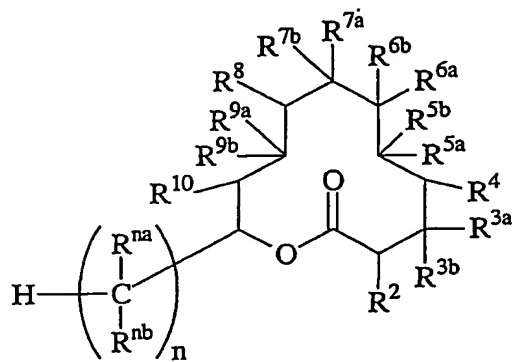
<400> 2

ctggccttgg tgaggtttgt accgcataa

29

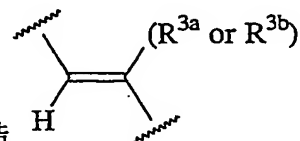
請求の範囲

1. 式(1)で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

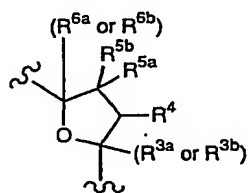


式(1)中、 n は3ないし12の整数をあらわす、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10} 、 R^{na} および R^{nb} は同一または異なって(1)水素、(2)ヒドロキシまたは(3)それぞれ置換基を有していても良い①メチル、② C_{1-22} アルコキシ、③ $ArCH_2O-$ (式中、 Ar はそれぞれ置換基を有していても良い C_{6-14} アリールまたは5員環ないし14員環ヘテロアリールを表す)、④ C_{2-22} アシロキシ、⑤ C_{3-22} 不飽和アシロキシ、⑥ R^cCOO- (式中、 R^c はそれぞれ置換基を有していても良い C_{6-14} アリール、5員環ないし14員環ヘテロアリール、 C_{1-22} アルコキシ、不飽和 C_{2-22} アルコキシ、 C_{6-14} アリールオキシまたは5員環ないし14員環ヘテロアリールオキシを表す)、⑦ C_{1-22} アルキルスルホニルオキシ、⑧ベンゼンスルホニルオキシまたは⑨ $R^{s1}R^{s2}R^{s3}SiO-$ (式中、 R^{s1} 、 R^{s2} 、 R^{s3} は同一または異なってメチル、エチル、 i -プロピル、 t -ブチルまたはフェニルを表す)、(4)ハロゲンまたは(5) $R^{N1}R^{N2}N-R^M-$ (式中、 R^M は単結合もしくは $-CO-O-$ を表す； R^{N1} 、 R^{N2} は1)同一または異なって①水素あるいは②それぞれ置換基を有していても良い(i) C_{1-22} アルキル、(ii)不飽和 C_{3-22} アルキル、(iii) C_{2-22} アシル、(iv)不飽和 C_{3-22} アシル、(v) C_{6-14} アリール、(vi)5員環ないし14員環ヘテロアリール、(vii)ベンジル、(viii) C_{1-22} アルキルスルホニルまたは(ix)ベンゼンスルホ

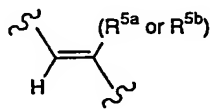
ニルを表すか、2) もしくは $-NR^{N1}R^{N2}$ が一緒になって置換基を有していても良い3員環ないし14員環の含窒素非芳香族複素環を表す)を意味し;さらに、 R^2 は



R^{3a} または R^{3b} のどちらか一方と単結合を形成し部分構造を表しても良い;さらに、 R^{3a} 、 R^{3b} が一緒になってケトン構造($=O$)を表すかもしくはオキシム構造($=NOR^{ox}$ (式中、 R^{ox} はそれぞれ置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル、不飽和 C_{3-22} アルキル、 C_{6-14} アリール、5員環ないし14員環ヘテロアリールまたはベンジルを表す))を表しても良い;さらに、 R^{3a} または R^{3b} のいずれか一方と R^{6a} または R^{6b} のいずれか一方が酸素と結合し部分構造



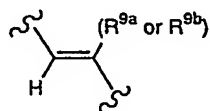
を表しても良い;さらに、 R^4 は R^{5a} または R^{5b} のどちらか一方



と単結合を形成し部分構造

を表しても良い;さらに、 R^{5a} と R^{5b}

R^{5a} と R^{5b} が一緒になってケトン構造($=O$)を表すかしくはオキシム構造($=NOR^{ox}$)を表しても良い;さらに、 R^{6a} と R^{6b} が一緒になってスピロオキシラン環またはエキソメチレンを表しても良い;さらに、 R^{6a} と R^{6b} のどちらか一方と R^{7a} と R^{7b} のどちらか一方が一緒になって1,3-ジオキシラン環を形成しても良い;さらに、 R^{7a} と R^{7b} が一緒になってケトン構造($=O$)を表すかまたはオキシム構造($=NOR^{ox}$)を表しても良い;さらに、 R^8 は R^{9a} または R^{9b} のどちらか一方と単結合



を形成し部分構造

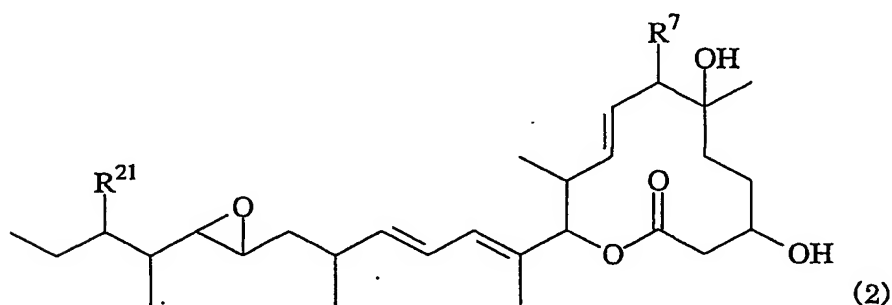
を表しても良い;さらに、 R^{9a} と R^{9b} は一緒に

なってケトン構造($=O$)を表すかまたはオキシム構造($=NOR^{ox}$)を表しても良い;さらに、隣接する二つの R^{na} が単結合を形成したエチレン構造を0ないし3

個有する；さらに、2つの R^{n^a} が一緒になって酸素と結合して形成されるエポキシ構造を0ないし2個有しても良い；さらに、2つの R^{n^a} が一緒になって形成される2-オキソ-1, 3-ジオキサン環構造を1個を表しても良い；さらに、同一炭素上の R^{n^a} と R^{n^b} が一緒になってケトン構造(=O)またはオキシム構造(=NOR^{ox})を表しても良い；

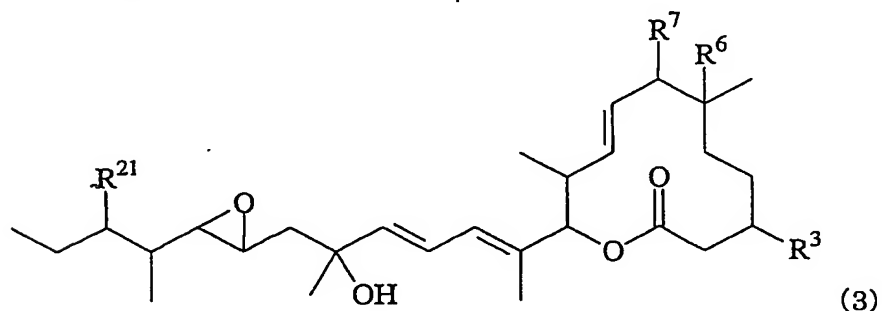
但し、

(限定項1) 上記化合物が下記式(2)で表されるとき、



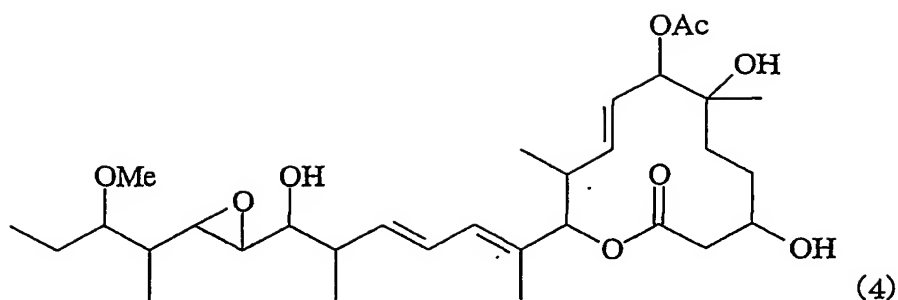
R^7 および R^{21} の少なくともいずれかはヒドロキシ、アセトキシまたはメトキシであり；

(限定項2) 上記化合物が下記式(3)で表されるとき、

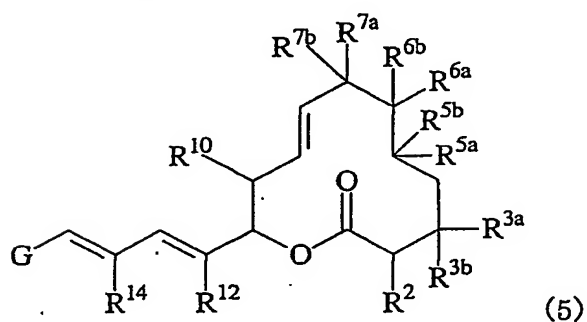


R^7 はヒドロキシまたはアセトキシであり、 R^3 、 R^6 および R^{21} はOHであり；

(限定項3) 式(4)で表される化合物は除く。



2. 式 (5) で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。



式 (5) 中、

R^2 、 R^{10} 、 R^{12} および R^{14} は同一または異なって水素またはメチルを表す；

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} は同一または異なって

(1) 水素、

(2) ヒドロキシ、

(3) それぞれ置換基を有していても良い

① C_{1-22} アルキル、

② C_{1-22} アルコキシ、

③ $ArCH_2O-$ (式中、 Ar はそれぞれ置換基を有していても良い C_{6-14} アリールまたは 5 員環ないし 14 員環ヘテロアリールを表す)、

④ C_{2-22} アシロキシ、

⑤ C_{3-22} 不飽和アシロキシ、

⑥ $-OCOR^{\circ}$ (式中、 R° はそれぞれ置換基を有していても良い (i) C_{6-14} アリール、(ii) 5 員環ないし 14 員環ヘテロアリール、(iii) C_{1-22} アルコ

キシ、(iv)不飽和 C_{2-22} アルコキシ、(v) C_{6-14} アリールオキシまたは(vi)5員環ないし14員環ヘテロアリールオキシを表す)、

⑦ C_{1-22} アルキルスルホニルオキシ、

⑧ベンゼンスルホニルオキシ

または

⑨ $-OSiR^{s1}R^{s2}R^{s3}$ (式中、 R^{s1} 、 R^{s2} 、 R^{s3} は同一または異なってメチル、エチル、*i*-プロピル、*t*-ブチルまたはフェニルを表す)、

(4) ハロゲン

または

(5) $-R^M-NR^{N1}R^{N2}$ {式中、 R^M は単結合もしくは $-O-CO-$ を表す； R^{N1} 、 R^{N2} は1) 同一または異なって①水素あるいは②それぞれ置換基を有していても良い(i) C_{1-22} アルキル、(ii)不飽和 C_{3-22} アルキル、(iii) C_{2-22} アシル、(iv)不飽和 C_{3-22} アシル、(v) C_{6-14} アリール、(vi)5員環ないし14員環ヘテロアリール、(vii)ベンジル (viii) C_{1-22} アルキルスルホニルまたは (ix) ベンゼンスルホニルを表すか、もしくは2) $NR^{N1}R^{N2}$ が一緒になって置換基を有していても良い3員環ないし14員環の含窒素非芳香族複素環を表しても良い} を表す；

R^{7a} と R^{7b} は

(1) それぞれ異なって

1) 水素、

2) $-OR^H$ (式中、 R^H は水素、メチル、アセチル)、

3) $-OR^D$ (式中、 R^D はそれぞれ置換基を有していても良い

(i) C_{1-22} アルキル (ただし、メチルの場合は必ず置換基を有する)、

(ii) $-CH_2Ar$ 、

(iii) C_{3-22} アシル、

(iv) C_{3-22} 不飽和アシル、

(v) $-COR^{c0}$ 、

(vi) C_{1-22} アルキルスルホニル、

(vii) ベンゼンスルホニルまたは

(viii) $-S i R^{s1} R^{s2} R^{s3}$ を表す)

または

4) $-R^M - N R^{N1} R^{N2}$

であるか、または

(2) R^{7a} と R^{7b} が一緒になって①ケトン構造(=O)を表すかまたはオキシム構造(=NOR^{ox}; 式中、R^{ox}はそれぞれ置換基を有していても良い①C₁₋₂₂アルキル、②不飽和C₃₋₂₂アルキル、③C₆₋₁₄アリール、④5員環ないし14員環ヘテロアリールまたは⑥ベンジルを表す)を表す;

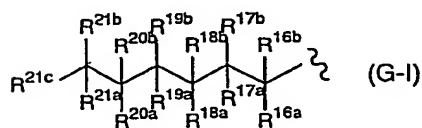
さらに、 R^{3a} 、 R^{3b} が一緒になってケトン構造(=O)を表すかもしくはオキシム構造(=NOR^{ox})をあらわしても良い;

さらに、 R^{6a} と R^{6b} が一緒になってスピロオキシラン環またはエキソメチレンを表しても良い;

さらに、 R^{6a} と R^{6b} のどちらか一方と R^{7a} と R^{7b} のどちらか一方が一緒になって1, 3-ジオキソラン環を形成しても良い;

Gは

[1]



{式中、 R^{16a} 、 R^{16b} は同一または異なって水素、メチルまたはヒドロキシを表す;

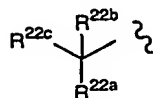
R^{17a} 、 R^{17b} 、 R^{18a} 、 R^{18b} 、 R^{19a} 、 R^{19b} 、 R^{20a} 、 R^{20b} 、 R^{21a} および R^{21b} は同一または異なって

- (1) 水素、
- (2) 置換基を有していても良いメチル、
- (3) $-OR^H$ 、
- (4) $-OR^D$ 、

(5) ハロゲン

または

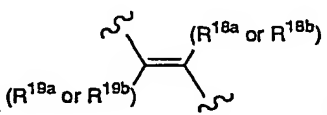
(6) $-R^M-NR^{N1}R^{N2}$ を表す；




R^{21c} は(1)水素または(2) (式中、 R^{22a} 、 R^{22b} および R^{22c} は同一または異なって①水素、②メチル、③ヒドロキシ、④ $-OR^H$ 、⑤ $-OR^D$ 、⑥ $-R^M-NR^{N1}R^{N2}$ または⑦ハロゲンを意味する；

さらに、

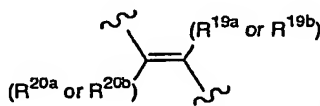
R^{18a} または R^{18b} のどちらか一方と R^{19a} または R^{19b} のどちらか一方と一緒に

なって単結合を形成し部分構造  を表すか、または酸素と結

合して部分構造  を表しても良い；

さらに、

R^{19a} または R^{19b} のどちらか一方と R^{20a} または R^{20b} のどちらか一方と一緒に

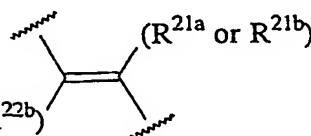
なって単結合を形成し  を表しても良い；

さらに、

R^{21a} と R^{21b} が一緒になって①ケトン構造 ($=O$) を表すかまたは②オキシム構造 ($=NOR^{ox}$) を表しても良い；

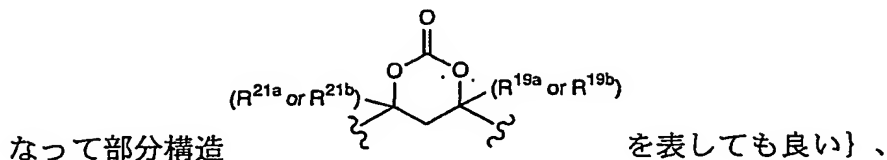
さらに、

R^{21a} または R^{21b} のどちらか一方と R^{22a} または R^{22b} のどちらか一方と一緒に

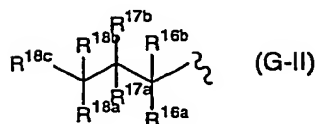
なって部分構造  を表しても良い；

さらに、

R^{19a} または R^{19b} のどちらか一方と R^{21a} または R^{21b} のどちらか一方と一緒に

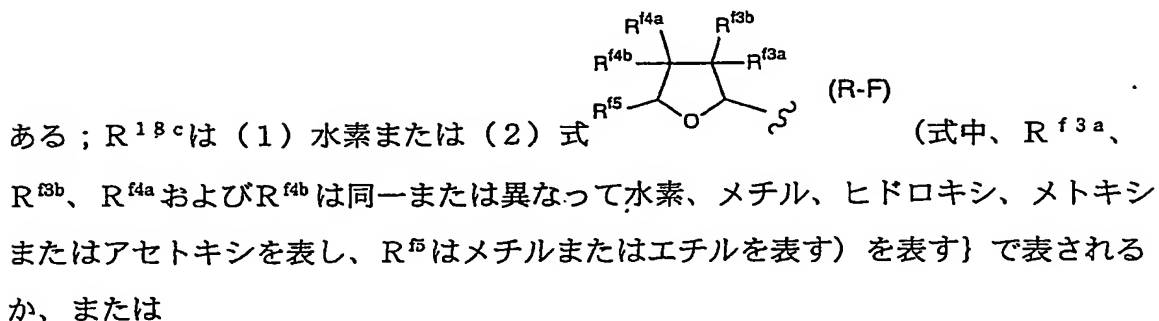


[2]

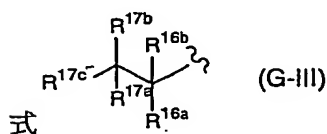


{式中、

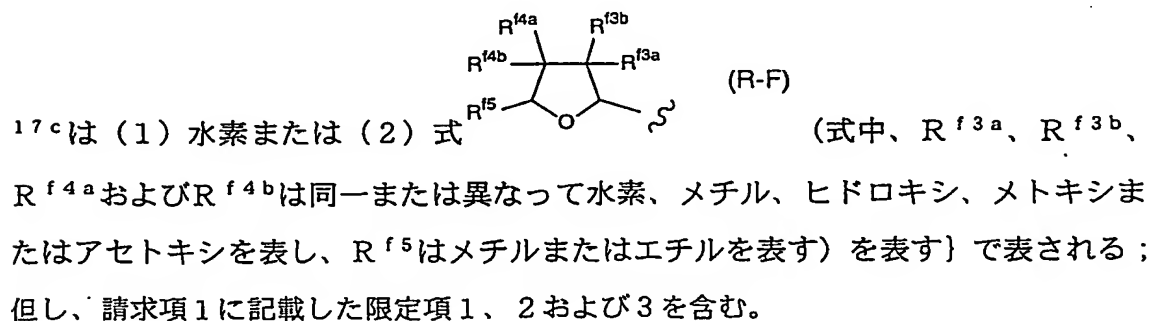
R^{16a} 、 R^{16b} 、 R^{17a} 、 R^{17b} 、 R^{18a} 、 R^{18b} は式 (G-I) 中の定義と同義で



[3]

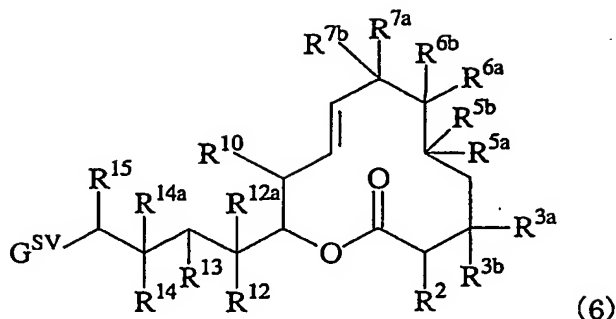


{式中、 R^{16a} 、 R^{16b} 、 R^{17a} 、 R^{17b} は式 (G-I) 中の定義と同義である； R



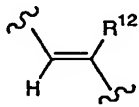
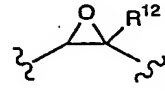
3. 式 (6) で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれ

らの水和物。

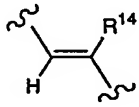
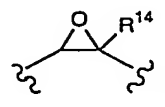


式 (6) 中、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{10} 、 R^{12} および R^{14} は請求項 2 の定義と同義である；

R^{12a} および R^{13} は (1) それぞれ水素を表すかまたは (2) 一緒になって①単結

合を形成し、を表すかまたは②エポキシを形成しをあらわす；

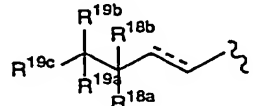
R^{14a} および R^{15} は (1) それぞれ水素を表すかまたは (2) 一緒になって①単結

合を形成し、を表すかまたは②エポキシを形成しをあらわす；

ただし、式 (6) においては (1) R^{12a} および R^{13} が一緒になって単結合を形成する場合は R^{14a} と R^{15} は①それぞれ水素であるかまたは②一緒になってエポキシであり、(2) R^{14a} および R^{15} が一緒になって単結合を形成する場合は R^{12a} と R^{13} は①それぞれ水素であるかまたは②一緒になってエポキシである；

G^{SV} は

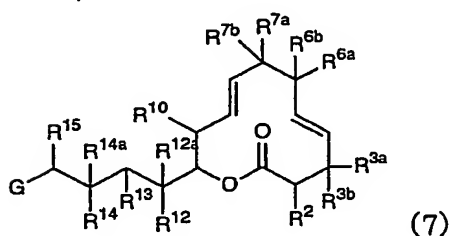
(1) 式 (5) の G の定義と同義であるか、または

(2)  (式中、 \equiv は単結合または二重結合を表す； R^{18a}

a 、 R^{18b} 、 R^{19a} および R^{19b} は式 (5) の定義と同義である； R^{19c} は水

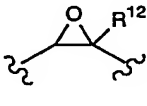
素、 C_{1-4} アルキルを表す)を表す。

4. 式(7)で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

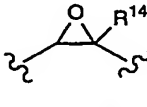


式(7)中、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} およびGは請求項2の式5の定義と同義である； R^{12a} および R^{13} は(1)それぞれ

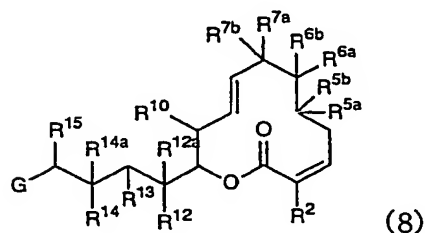
水素を表すかまたは(2)一緒になって①単結合を形成し  を表すかまた

は②エポキシを形成し  をあらわす； R^{14a} および R^{15} は(1)それぞれ

水素を表すかまたは(2)一緒になって①単結合を形成し  を表すかまた

は②エポキシを形成し  を表す。

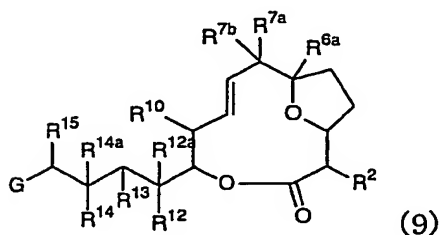
5. 式(8)で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。



式(8)中、 R^2 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} お

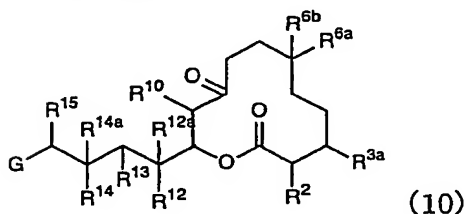
よびGは請求項2の式5の定義と同義である； R^{12a} 、 R^{13} 、 R^{14a} および R^{15} は請求項4の式7の定義と同義である。

6. 式(9)で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。



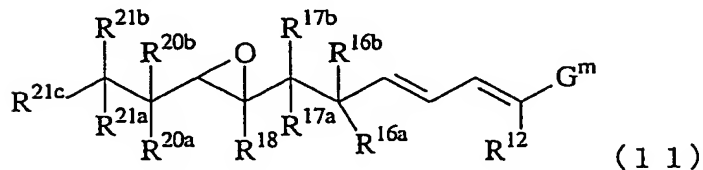
式(9)中、 R^2 、 R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} およびGは請求項2の式5の定義と同義である； R^{12a} 、 R^{13} 、 R^{14a} および R^{15} は請求項4の式7の定義と同義である。

7. 式(10)で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。



式(10)中、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} およびGは請求項2の式5の定義と同義であり； R^{12a} 、 R^{13} 、 R^{14a} および R^{15} は請求項4の式7と同義である。

8. 式(11)で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

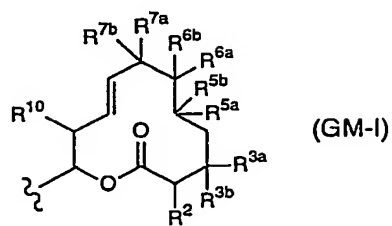


式(11)中、 R^{12} 、 R^{16a} 、 R^{16b} 、 R^{17a} 、 R^{17b} 、 R^{20a} 、 R^{20b} 、 R^{21a} 、 R^{21b} および R^{21c} は請求項2の式5の定義と同義である； R^{18} は水素またはメチ

ルを表す；

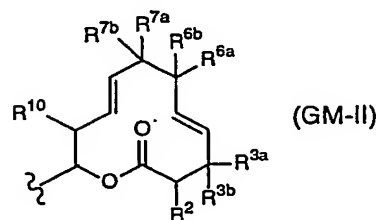
G^m は

(1)



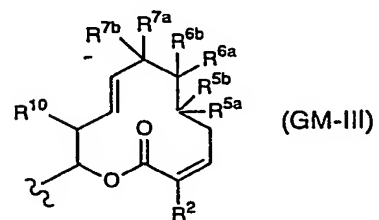
(式中、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} および R^{10} は請求項2の式5の定義と同義である。)、

(2)



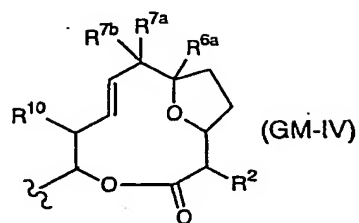
(式中、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} および R^{10} は請求項4の式7の定義と同義である)、

(3)



(式中、 R^2 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} および R^{10} は請求項5の式8の定義と同義である)、

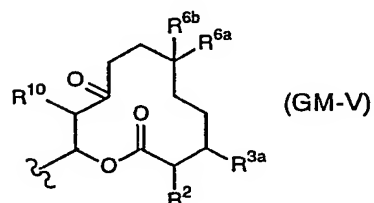
(4)



(式中、 R^2 、 R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^{7b} および R^{10} は請求項6

の式9の定義と同義である) または

(5)

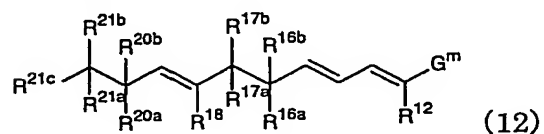


(式中、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{6a} 、 R^{6b} および R^{10} は請求項7

の式10の定義と同義である) で表される；

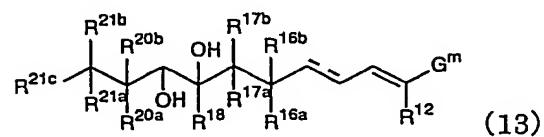
但し、請求項1に記載した限定項1、2および3を含む。

9. 式(12)で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。



式(12)中、 R^{12} 、 R^{16a} 、 R^{16b} 、 R^{17a} 、 R^{17b} 、 R^{20a} 、 R^{20b} 、 R^{21a} 、 R^{21b} および R^{21c} は請求項2の式5の定義と同義である； R^{18} および G^m は請求項8の式11の定義と同義である。

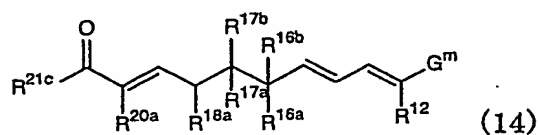
10. 式(13)で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。



式(13)中、 \equiv は単結合または二重結合を表す； R^{12} 、 R^{16a} 、 R^{16b} 、 R^{17a} 、 R^{17b} 、 R^{20a} 、 R^{20b} 、 R^{21a} 、 R^{21b} および R^{21c} は請求項2の式5の定義と同

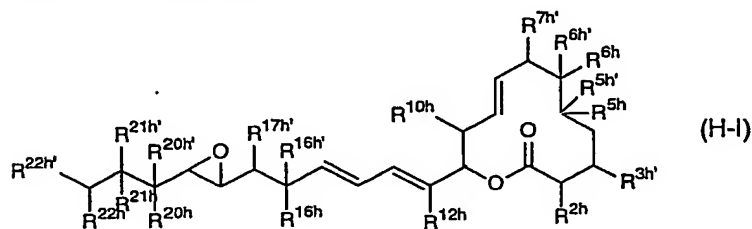
義である；、 R^{18} および G^m は請求項 8 の式 11 の定義と同義である。

11. 式 (14) で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。



式 (14) 中、 R^{12} 、 R^{16a} 、 R^{16b} 、 R^{17a} 、 R^{17b} 、 R^{18a} 、 R^{20a} 、 R^{20b} および R^{21c} は請求項 2 の式 5 の定義と同義である； G^m は請求項 8 の式 11 の定義と同義である。

12. 式 (H-I) で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。



式 (H-I) 中、 R^{2h} 、 R^{5h} 、 R^{6h} 、 R^{10h} 、 R^{12h} 、 R^{16h} 、 R^{20h} 、 R^{21h} および R^{22h} は同一または異なって

- (1) 水素、
- (2) メチル、
- (3) ヒドロキシメチル、または
- (4) C_{2-8} アシロキシメチルを表す；

R^{3h} 、 R^{5h} 、 R^{6h} 、 R^{7h} 、 R^{16h} 、 R^{17h} 、 R^{20h} 、 R^{21h} および R^{22h} は同一または異なって

- (1) 水素、
- (2) ヒドロキシ
- (3) メトキシまたは
- (4) C_{2-8} アシロキシを表す；

R^{5h} と R^{5h} が一緒になってケトン構造(=O)であっても良い； R^{21h} と R^{21h}

が一緒になってケトン構造(=O)であっても良い; R^{6h} と $R^{6h'}$ が一緒になってスピロオキシラン構造であっても良い; 但し、請求項1に記載した限定項1、2および3を含む。

13. 請求項12に記載した式(H-I)において、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がヒドロキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 R^{21h} と $R^{21h'}$ が一緒になってケトン構造、 $R^{22h'}$ が水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ がヒドロキシ、 $R^{17h'}$ が水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ がヒドロキシ、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がヒドロキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ がヒドロキシ、 $R^{17h'}$ が水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がヒドロキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ がヒドロキシ、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がプロパノイルオキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ と R^{22h} が全て水素である化合物、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} が水素、 $R^{5h'}$ がヒドロキシ、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} が水素、 $R^{5h'}$ がアセトキシ、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がアセトキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がアセトキシメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ が水素、 $R^{17h'}$ がヒドロキシ、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} と $R^{20h'}$ がともに水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} がメチル、 R^{16h} と $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ が全て水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{16h} がともにメチル、 R^{12h} と $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ が全て水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{12h} と R^{16h} がともにメチル、 R^{10h} と $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ が全て水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がアセトキシメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がヒドロキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がヒドロキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 R^{21h} と $R^{21h'}$ が一緒になってケトン構造、 $R^{22h'}$ が水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ と R^{6h} が全て水素、 $R^{6h'}$ がアセトキシ、 $R^{7h'}$ がヒドロキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} がメチル、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がヒドロキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} がメチル、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} が水素、 $R^{5h'}$ がヒドロキシ、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ が水素、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ と R^{6h} と $R^{6h'}$ が全て水素、 $R^{7h'}$ がヒドロキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ が水素、 R^{6h} と $R^{6h'}$ が一緒になってスピロオキシラン構造、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ が水素、 R^{6h} と $R^{6h'}$ が一緒になってスピロオキシラン構造、 $R^{7h'}$ がヒドロキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がアセトキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ がヒドロキシ、 $R^{17h'}$ が水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 R^{21h} と $R^{21h'}$ が一緒になってケトン構造、 $R^{22h'}$ が水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 R^{21h} が水素、 $R^{21h'}$ と $R^{22h'}$ がともにヒドロキシ、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} が水素、 $R^{5h'}$ がヒドロキシ、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 R^{21h} が水素、 $R^{21h'}$ と $R^{22h'}$ がともにヒドロキシ、 R^{22h} がメチルである化合物、

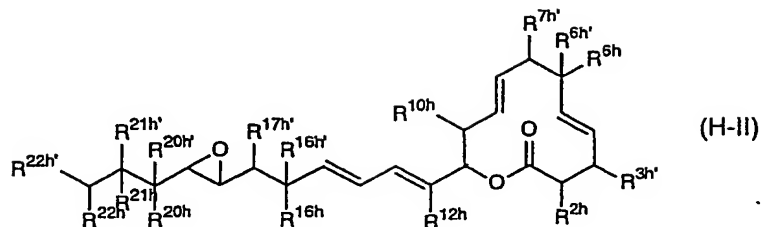
R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がヒドロキシ、 R^{10h} と R^{16h} がともにメチル、 R^{12h} と $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ が全て水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

および

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ が一緒になってケトン構造、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物からなる群から選択される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

14. 式(H-I I)で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩ま

たはそれらの水和物。



式 (H-I I) 中、 R^{2h} 、 R^{6h} 、 R^{10h} 、 R^{12h} 、 R^{16h} 、 R^{20h} 、 R^{21h} および R^{22h} は同一または異なって

- (1) 水素、
- (2) メチル、
- (3) ヒドロキシメチルまたは
- (4) C_{2-8} アシロキシメチルを表す；

$R^{3h'}$ 、 $R^{6h'}$ 、 $R^{7h'}$ 、 $R^{16h'}$ 、 $R^{17h'}$ 、 $R^{20h'}$ 、 $R^{21h'}$ および $R^{22h'}$ は同一または異なって

- (1) 水素、
- (2) ヒドロキシ
- (3) メトキシまたは
- (4) C_{2-8} アシロキシを表す；

さらに、 R^{21h} と $R^{21h'}$ が一緒になってケトン構造 ($=O$) であっても良い；さらに、 R^{6h} と $R^{6h'}$ が一緒になってスピロオキシラン構造であっても良い。

15. 請求項 14 に記載した式 (H-I I) において、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がヒドロキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

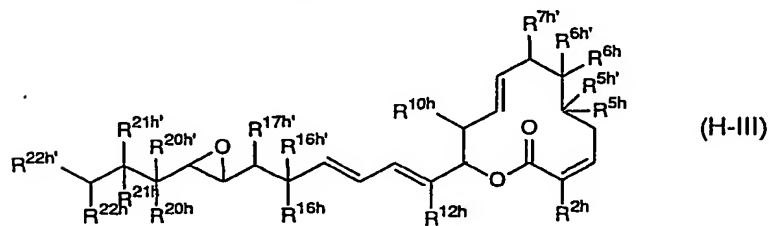
R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 R^{21h} と $R^{21h'}$ が一緒になってケトン構造、 $R^{22h'}$ が水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{6h} と $R^{6h'}$ が一緒になってスピロオキシラン構造、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がアセトキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、および

R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ が水素、 $R^{17h'}$ がヒドロキシ、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物からなる群から選択される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

16. 式(H-III)で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。



式中、 R^{2h} 、 R^{5h} 、 R^{6h} 、 R^{10h} 、 R^{12h} 、 R^{16h} 、 R^{20h} 、 R^{21h} および R^{22h} は同一または異なって

- (1) 水素、
- (2) メチル、
- (3) ヒドロキシメチル、または

(4) C_{2-8} アシロキシメチルを表す；

$R^{5h'}$ 、 $R^{6h'}$ 、 $R^{7h'}$ 、 $R^{16h'}$ 、 $R^{17h'}$ 、 $R^{20h'}$ 、 $R^{21h'}$ および $R^{22h'}$ は同一または異なって

(1) 水素、

(2) ヒドロキシ

(3) メトキシまたは

(4) C_{2-8} アシロキシを表す；

さらに、 R^{5h} と $R^{5h'}$ が一緒になってケトン構造(=O)であっても良い；さらに、 R^{21h} と $R^{21h'}$ が一緒になってケトン構造(=O)であっても良い；さらに、 R^{6h} と $R^{6h'}$ が一緒になってスピロオキシラン構造であっても良い。

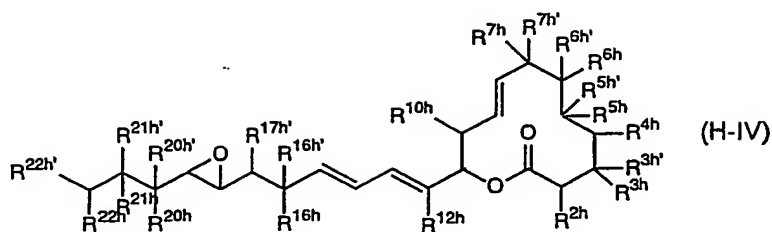
17. 請求項16に記載した式(H-III)において、

R^{2h} が水素、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がヒドロキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、

R^{2h} が水素、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がアセトキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、および

R^{2h} が水素、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物からなる群から選択される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

18. 式(H-IV)で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。



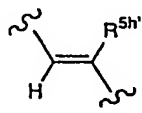
式中、 R^{2h} 、 R^{3h} 、 R^{4h} 、 R^{5h} 、 R^{6h} 、 R^{7h} 、 R^{10h} 、 R^{12h} 、 R^{16h} 、 R^{20h} 、 R^{21h} および R^{22h} は同一または異なって

- (1) 水素、
- (2) メチル、
- (3) ヒドロキシメチル、または
- (4) C_{2-8} アシロキシメチルを表す；

$R^{3h'}$ 、 $R^{5h'}$ 、 $R^{6h'}$ 、 $R^{7h'}$ 、 $R^{16h'}$ 、 $R^{17h'}$ 、 $R^{20h'}$ 、 $R^{21h'}$ および $R^{22h'}$ は同一または異なって

- (5) 水素、
- (6) ヒドロキシ
- (7) メトキシまたは
- (8) C_{2-8} アシロキシを表す；

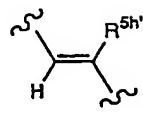
さらに、 R^{3h} と $R^{3h'}$ が一緒になってケトン構造(=O)であっても良い；さらに、 R^{5h} と $R^{5h'}$ が一緒になってケトン構造(=O)であっても良い；さらに、 R^{7h} と $R^{7h'}$ が一緒になってケトン構造(=O)であっても良い；さらに、 R^{21h} と $R^{21h'}$ が一緒になってケトン構造(=O)であっても良い；さらに、 R^{4h} と R^{5h}



が単結合を形成し \sim を表しても良い；さらに R^{6h} と $R^{6h'}$ が一緒になってスピロオキシラン構造であっても良い；但し、請求項1に記載した限定項1、2および3を含む。

19. 請求項18に記載の式(H-IV)において

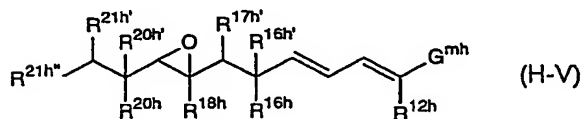
R^{2h} が水素、 R^{3h} と $R^{3h'}$ が一緒になってケトン構造、 R^{4h} と R^{5h} が単結合を



形成し、 $R^{5h'}$ が水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 R^{7h} が水素、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物、および

R^{2h} が水素、 R^{3h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{4h} と R^{5h} と $R^{5h'}$ が全て水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 R^{7h} と $R^{7h'}$ が一緒になってケトン構造、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ が水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 R^{21h} と $R^{22h'}$ がともに水素、 R^{22h} がメチルである化合物からなる群から選択される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

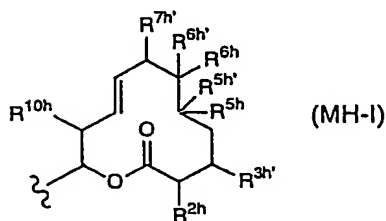
20. 式(H-V)で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。



式(H-V)中、 R^{12h} 、 R^{16h} 、 $R^{16h'}$ 、 $R^{17h'}$ 、 R^{20h} 、 $R^{20h'}$ および $R^{21h'}$ は請求項12の式(H-I)の定義と同義である； R^{18h} は水素またはメチルを表す；

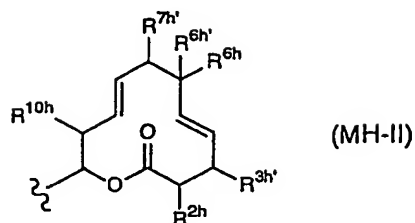
$R^{21h''}$ は水素、メチルまたはエチルを表す； G^{mh} は

(1) 式



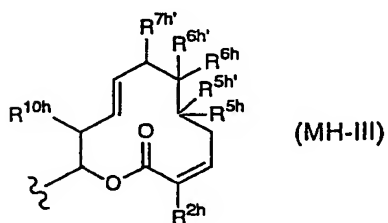
(式中、 R^{2h} 、 $R^{3h'}$ 、 R^{5h} 、 $R^{5h'}$ 、 R^{6h} 、 $R^{6h'}$ 、 $R^{7h'}$ および R^{10h} は請求項12の式(H-I)の定義と同義である。)、

(2) 式



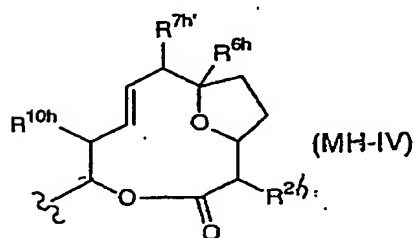
(式中、 R^{2h} 、 $R^{3h'}$ 、 R^{6h} 、 $R^{6h'}$ 、 $R^{7h'}$ および R^{10h} は請求項 14 の式 (H-I I) の定義と同義である。)

(3) 式



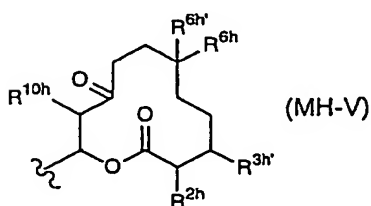
(式中、 R^{2h} 、 R^{5h} 、 $R^{5h'}$ 、 R^{6h} 、 $R^{6h'}$ 、 $R^{7h'}$ および R^{10h} は請求項 16 の式 (H-I I I) の定義と同義である)、

(4) 式



(式中、 R^{2h} 、 R^{6h} 、 $R^{7h'}$ および R^{10h} は請求項 12 の (式 H-I) の定義と同義である)、または

(5) 式



(式中、 R^{2h} 、 $R^{3h'}$ 、 R^{6h} 、 $R^{6h'}$ および R^{10h} は請求項 12 の式 (H-I) の

定義と同義である) で表される; 但し、請求項 1 に記載した限定項 1、2 および 3 を含む。

21. 請求項 20 に記載の式 (H-V) において、

G^{mh} が式 (MH-I) で表され、 R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ と R^{18h} が全て水素、 R^{20h} と $R^{21h'}$ と $R^{21h''}$ が全て水素、 $R^{20h'}$ がヒドロキシである化合物、

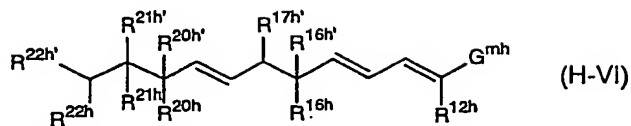
G^{mh} が式 (MH-I) で表され、 R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ が水素、 $R^{17h'}$ がヒドロキシ、 R^{18h} と R^{20h} と $R^{20h'}$ と $R^{21h'}$ と $R^{21h''}$ が全て水素である化合物、

G^{mh} が式 (MH-I) で表され、 R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ がヒドロキシ、 $R^{17h'}$ と R^{18h} と R^{20h} と $R^{20h'}$ と $R^{21h'}$ と $R^{21h''}$ が全て水素である化合物、

G^{mh} が式 (MH-I) で表され、 R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ が水素、 $R^{17h'}$ がヒドロキシ、 R^{18h} がメチル、 R^{20h} と $R^{20h'}$ と $R^{21h'}$ と $R^{21h''}$ が全て水素である化合物、および

G^{mh} が式 (MH-V) で表され、 R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ と R^{18h} と $R^{20h'}$ が全て水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、 $R^{21h''}$ がエチルである化合物からなる群から選択される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

22. 式 (H-VI) で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。



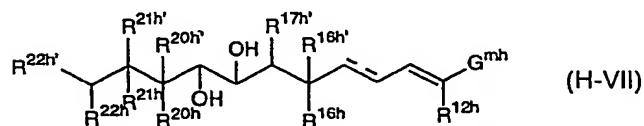
式中、 R^{12h} 、 R^{16h} 、 $R^{16h'}$ 、 $R^{17h'}$ 、 R^{20h} 、 $R^{20h'}$ 、 R^{21h} 、 $R^{21h'}$ 、 R^{22h} および $R^{22h'}$ は請求項12の式(H-I)の定義と同義である； G^{mh} は請求項20の式(H-V)の定義と同義である。

23. 請求項22に記載した式(H-VI)において

G^{mh} が式(MH-I)で表され、 R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ と R^{21h} がともに水素、 $R^{21h'}$ と $R^{22h'}$ がともにヒドロキシ、および R^{22h} がメチルである化合物、および

G^{mh} が式(MH-I)で表され、 R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ と R^{21h} と $R^{22h'}$ がすべて水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、および R^{22h} がメチルである化合物からなる群から選択される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

24. 式(H-VII)で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。



式中、 G^{mh} は請求項20の式(H-V)の定義と同義である； $==$ は単結合または二重結合を表す； R^{12h} 、 R^{16h} 、 $R^{16h'}$ 、 $R^{17h'}$ 、 R^{20h} 、 $R^{20h'}$ 、 R^{21h} 、 $R^{21h'}$ 、 R^{22h} および $R^{22h'}$ は請求項12の式(H-I)の定義と同義である。

25. 請求項24に記載した式(H-VII)において

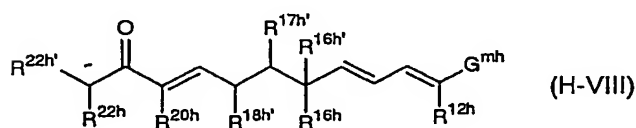
G^{mh} が式(MH-I)で表され、 $==$ が二重結合を表し、 R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ が

ヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ と R^{21h} と $R^{22h'}$ が全て水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシおよび R^{22h} がメチルである化合物、

G^{mh} が式 (MH-I) で表され、 \equiv が単結合を表し、 R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ と R^{21h} と $R^{22h'}$ が全て水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシおよび R^{22h} がメチルである化合物および

G^{mh} が式 (MH-II) で表され、 \equiv が二重結合を表し、 R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 R^{20h} がメチル、 $R^{20h'}$ と R^{21h} と $R^{22h'}$ がすべて水素、 $R^{21h'}$ がヒドロキシ、および R^{22h} がメチルである化合物からなる群から選択される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

26. 式 (H-VIII) で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。



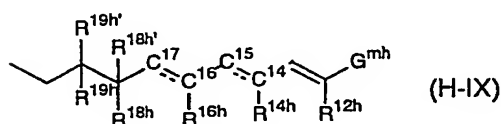
式中、 G^{mh} 、 R^{12h} 、 R^{16h} 、 $R^{16h'}$ 、 $R^{17h'}$ 、 R^{20h} 、 R^{22h} および $R^{22h'}$ は請求項12の式 (H-I) と同義である； $R^{18h'}$ は水素またはヒドロキシを表す。

27. 請求項26に記載した式 (H-VIII) において、

G^{mh} が式 (MH-I) で表され、 R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 $R^{18h'}$ がヒドロキシ、 R^{20h} がメチル、 $R^{22h'}$ がヒドロキシ、および R^{22h} がメチルである化合物、および

G^{mh} が式 (MH-I) で表され、 R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 $R^{16h'}$ と $R^{17h'}$ がともに水素、 $R^{18h'}$ がヒドロキシ、 R^{20h} がメチル、 $R^{22h'}$ が水素、および R^{22h} がメチルである化合物からなる群から選択される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

28. 式 (H-IX) で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。



式中、 G^{mh} は請求項20の式H-Vの定義と同義である； $C^{14}=C^{15}$ および $C^{16}=C^{17}$ は同一または異なって単結合または二重結合を表す； R^{12h} 、 R^{16h} 、 R^{18h} は請求項20の式 (H-V) と同義である； R^{14h} は水素またはメチルをあらわす； $R^{18h'}$ は水素またはヒドロキシを表す； R^{19h} および $R^{19h'}$ は(1) 同一または異なって水素、メチルまたはヒドロキシを表すか、または(2) R^{19h} と $R^{19h'}$ が一緒になってケトン構造(=O)を表す。

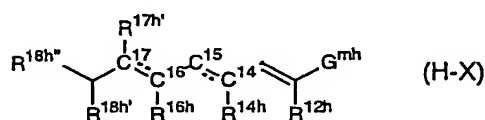
29. 請求項28に記載した式 (H-IX) において

G^{mh} が式 (MH-I) で表され、 $C^{14}=C^{15}$ は二重結合であり、 $C^{16}=C^{17}$ は単結合であり、 R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 R^{14h} と R^{18h} と R^{19h} が全て水素、および $R^{18h'}$ と $R^{19h'}$ がともにヒドロキシである化合物、

G^{mh} が式 (MH-I) で表され、 $C^{14}=C^{15}$ は単結合であり、 $C^{16}=C^{17}$ は二重結合であり、 R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{14h} がともにメチル、 R^{12h} と R^{16h} がともに水素、 R^{18h} がメチル、 $R^{18h'}$ がヒドロキシであり、 R^{19h} と $R^{19h'}$ が一緒になってケトン構造である化合物、および

G^{mh} が式(MH-I)で表され、 $c^{14}=c^{15}$ は単結合であり、 $c^{16}=c^{17}$ は二重結合であり、 R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{14h} がともにメチル、 R^{12h} と R^{16h} がともに水素、 R^{18h} がメチル、 $R^{18h'}$ がヒドロキシ、 R^{19h} が水素、 $R^{19h'}$ がヒドロキシである化合物からなる群から選択される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

30. 式(H-X)で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。



式中、 G^{mh} 、 R^{16h} 、 $R^{17h'}$ は請求項20の式(H-V)の定義と同義であり； R^{14h} は水素またはメチルを表す； $c^{14}=c^{15}$ および $c^{16}=c^{17}$ は同一または異なって単結合または二重結合を表す； $R^{18h'}$ は水素またはヒドロキシであり； $R^{18h''}$ は(1)メチルまたは(2)式(R-F)を表す。

31. 請求項30に記載した式(H-X)において

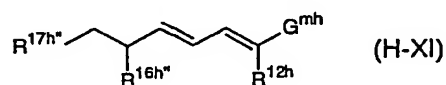
G^{mh} が式(MH-I)で表され、 $R^{18h''}$ が式(R-F)で表され、 $c^{14}=c^{15}$ は二重結合であり、 $c^{16}=c^{17}$ は単結合であり、 R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} が全てメチル、 R^{14h} と $R^{17h'}$ がともに水素、 $R^{18h'}$ がヒドロキシであり、 R^{f3a} と R^{f5} がともにメチルで、 R^{f3b} と R^{f4b} がともに水素で、 R^{f4a} がヒドロキシである化合物、

G^{mh} が式(MH-I)で表され、 $c^{14}=c^{15}$ は単結合であり、 $c^{16}=c^{17}$ は二重結合であり、 R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{14h} がともにメチル、 R^{12h} と R^{16h} と $R^{17h'}$ が全て水素、 $R^{18h'}$ がヒドロキシであり、 $R^{18h''}$ がメチルである化合物、および

G^{mh} が式(MH-I)で表され、 $c^{14}=c^{15}$ は二重結合であり、 $c^{16}=c^{17}$ は単結合で

あり、 R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と R^{16h} がともにメチル、 R^{14h} と $R^{18h'}$ がともに水素、 $R^{17h'}$ がヒドロキシ、 $R^{18h''}$ がメチルである化合物からなる群から選択される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

32. 式(H-XI)で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。



式中、 G^{mh} および R^{12h} は請求項20の式(H-V)の定義と同義である； $R^{16h''}$ は水素、メチルまたはヒドロキシを表す；

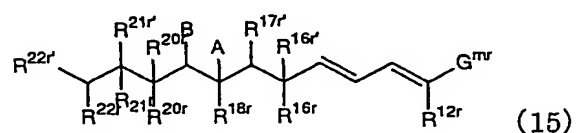
$R^{17h''}$ は(1)水素、または(2)式(R-F)を表す。

33. 請求項32に記載した式(H-XI)において

G^{mh} が式(MH-I)で表され、 $R^{17h''}$ が式(R-F)で表され、 R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ がともに水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{6h'}$ がヒドロキシ、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} と $R^{16h''}$ が全てメチル、 R^{f3a} と R^{f4a} がともにヒドロキシ、 R^{f3b} が水素、 R^{f4b} がメチルで、 R^{f5} がエチルである化合物、および

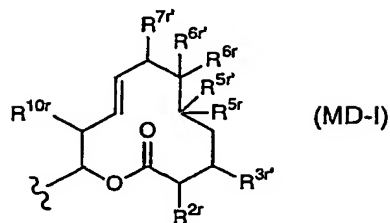
G^{mh} が式(MH-I)で表され、 R^{2h} が水素、 $R^{3h'}$ がヒドロキシ、 R^{5h} と $R^{5h'}$ と $R^{6h'}$ が全て水素、 R^{6h} がメチル、 $R^{7h'}$ がアセトキシ、 R^{10h} と R^{12h} がともにメチル、 $R^{16h''}$ がヒドロキシであり、 $R^{17h''}$ が水素である化合物からなる群から選択される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

34. 式(15)で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。



式(15)中、 G^{mr} は、

(1) 式



[式中、 R^{2r} 、 R^{3r} 、 R^{5r} 、 $R^{5r'}$ 、 R^{6r} 、 $R^{6r'}$ 、 $R^{7r'}$ および R^{10r} は同一または異なって

- 1) 水素、
- 2) 置換基を有していても良いメチル
- 3) $-OR^H$ (式中、 R^H は①水素、②メチルまたは③アセチルを表す)
- 4) $-OR^D$ { 式中、 R^D はそれぞれ置換されていても良い
 - ① C_{1-22} アルキル (ただし、メチルの場合は必ず置換基を有する)
 - ② $-CH_2Ar$ 、
 - ③ C_{3-22} アシル、
 - ④ C_{3-22} 不飽和アシル、
 - ⑤ $-COR^{c0}$ 、
 - ⑥ C_{1-22} アルキルスルホニル、
 - ⑦ ベンゼンスルホニル

または

- ⑧ $-SiR^{s1}R^{s2}R^{s3}$

を表す}

- 5) ハロゲン

または

- 6) $-R^M-NR^{N1}R^{N2}$ で表される

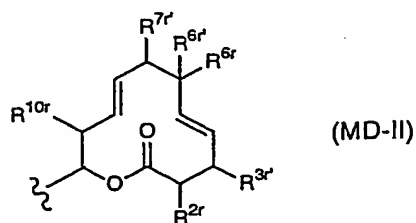
(Ar 、 R^{c0} 、 R^{s1} 、 R^{s2} 、 R^{s3} 、 R^M 、 R^{N1} 、 R^{N2} は請求項2の定義と同義である) ;

さらに、 R^{5r} と $R^{5r'}$ が一緒になってケトン構造を表しても良い；

さらに、 R^{6r} と $R^{6r'}$ が一緒になってスピロオキシラン構造またはエキソメチレン構造を表しても良い；

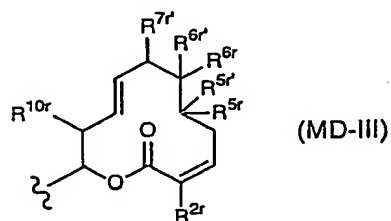
さらに、 R^{6r} と $R^{6r'}$ のどちらか一方と $R^{7r'}$ が一緒になって1, 3-ジオキサラン環を表しても良い]、

(2) 式



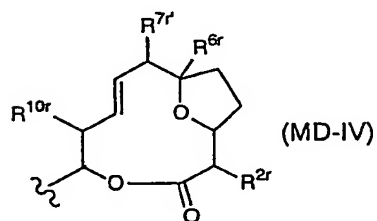
(式中、 R^{2r} 、 R^{3r} 、 R^{6r} 、 $R^{6r'}$ 、 $R^{7r'}$ および R^{10r} は上述した定義と同義である)、

(3) 式



(式中、 R^{2r} 、 R^{5r} 、 $R^{5r'}$ 、 R^{6r} 、 $R^{6r'}$ 、 $R^{7r'}$ および R^{10r} は上述した定義と同義である)、

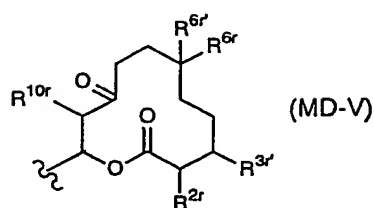
(4) 式



(式中、 R^{2r} 、 R^{6r} 、 $R^{7r'}$ および R^{10r} は上述した定義と同義である)

または

(5) 式



(式中、 R^{2r} 、 R^{3r} 、 R^{6r} 、 $R^{6r'}$ および R^{10r} は上述した定義と同義である) で表される；

R^{12r} 、 R^{16r} 、 $R^{16r'}$ 、 $R^{17r'}$ 、 R^{18r} 、 R^{20r} 、 $R^{20r'}$ 、 R^{21r} 、 $R^{21r'}$ 、 R^{22r} および $R^{22r'}$ は同一または異なって

- 1) 水素、
- 2) 置換されていても良いメチル
- 3) $-OR^H$ (式中、 R^H は①水素、②メチルまたは③アセチルを表す) または
- 4) $-OR^D$ {式中、 R^D はそれぞれ置換されていても良い
 - ① C_{1-22} アルキル (ただし、メチルの場合は必ず置換基を有する)
 - ② $-CH_2Ar$ 、
 - ③ C_{3-22} アシル、
 - ④ C_{3-22} 不飽和アシル、
 - ⑤ $-COR^{co}$ 、
 - ⑥ C_{1-22} アルキルスルホニル、
 - ⑦ ベンゼンスルホニル
 または
 - ⑧ $-SiR^{s1}R^{s2}R^{s3}$ を表す}

5) ハロゲン

または

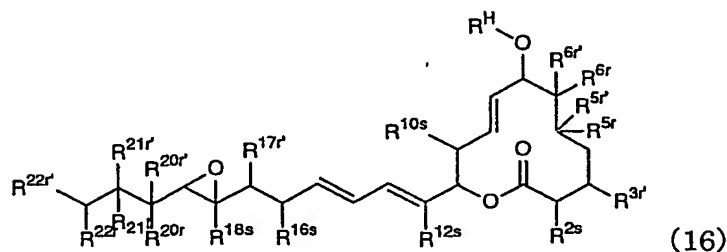
- 6) $-R^M-NR^{N1}R^{N2}$ で表される (Ar 、 R^{co} 、 R^{s1} 、 R^{s2} 、 R^{s3} 、 R^M 、 R^{N1} 、 R^{N2} は請求項 2 の式 5 の定義と同義である) ；

さらに R^{21r} と $R^{21r'}$ が一緒になって①ケトン構造 ($=O$) またはオキシム構造 ($=NOR^{ox}$: 式中 R^{ox} は請求項 2 の式 5 の定義と同義である) を表しても良い；

A および B は、一方が 1) ハロゲンまたは 2) それぞれ置換基を有していてもよい

①アルキルスルホニルオキシもしくは②ベンゼンスルホニルオキシもしくは③ C_{1-22} アルコキシであるとき、他方が1) ヒドロキシまたは2) それぞれ置換基を有していてもよい① C_{1-22} アルコキシもしくは② C_{2-22} アシロキシである。

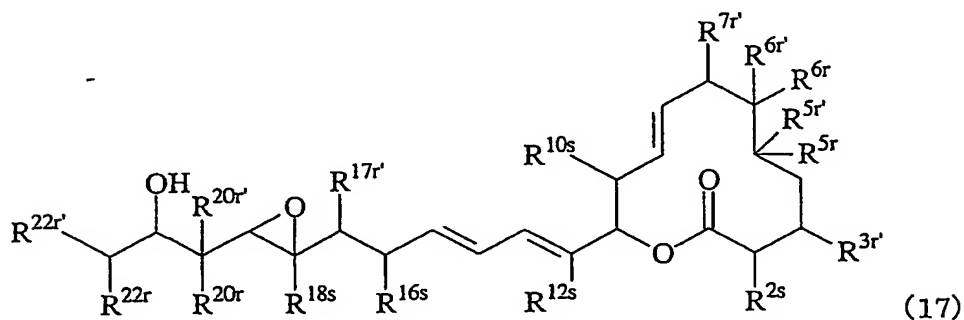
35. 式(16)で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。



式(16)中、 R^{3r} 、 R^{5r} 、 $R^{5r'}$ 、 R^{6r} 、 $R^{6r'}$ 、 R^H 、 $R^{17r'}$ 、 R^{20r} 、 $R^{20r'}$ 、 R^{21r} 、 $R^{21r'}$ 、 R^{22r} および $R^{22r'}$ は請求項34の式15の定義と同義である；

R^{2s} 、 R^{10s} 、 R^{12s} 、 R^{16s} 、および R^{18s} は同一または異なって水素またはメチルを表す；但し、請求項1に記載した限定項3を含む。

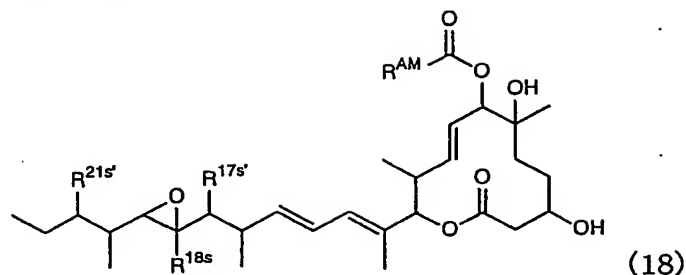
36. 式(17)で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。



式(17)中、 R^{3r} 、 R^{5r} 、 $R^{5r'}$ 、 R^{6r} 、 $R^{6r'}$ 、 $R^{7r'}$ 、 $R^{17r'}$ 、 R^{20r} 、 $R^{20r'}$ 、 R^{22r} および $R^{22r'}$ は請求項34の式15の定義と同義である； R^{2s} 、 R^{10s} 、 R^{12s} 、 R^{16s} および R^{18s} は請求項35の式16の定義と同義である、但し、請求項1に記載した限定項3を含む。

37. 式(18)で表される化合物、もしくはその薬理上許容される塩またはそれら

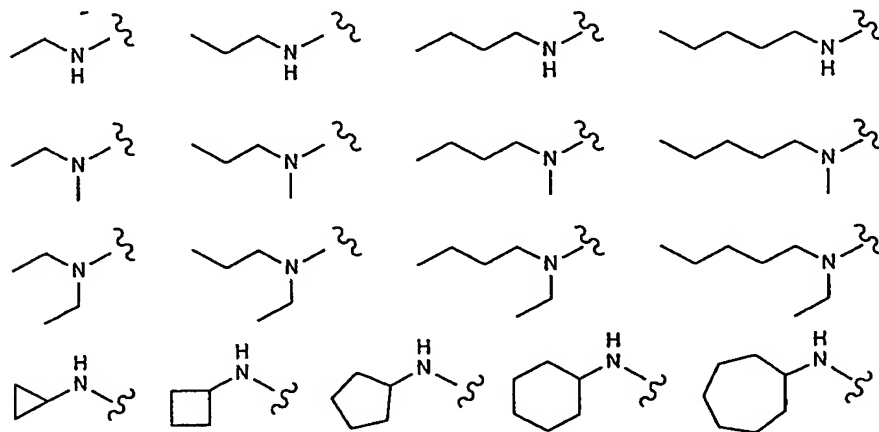
の水和物。

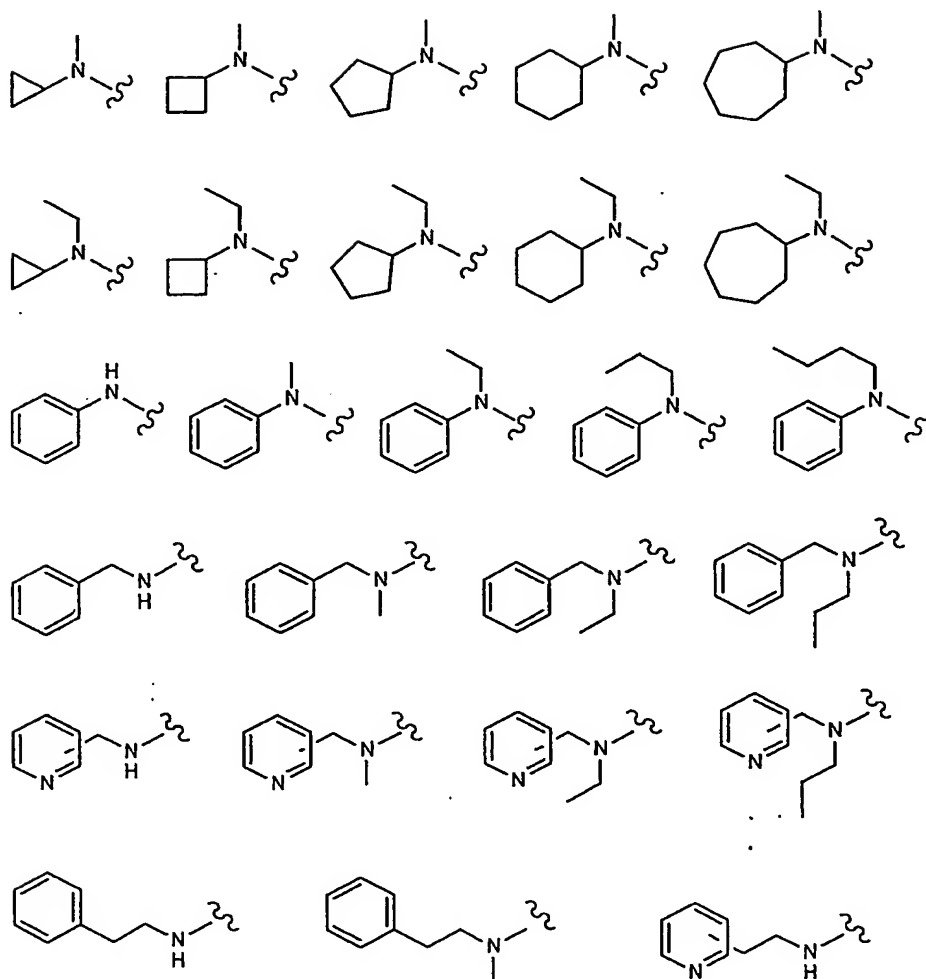


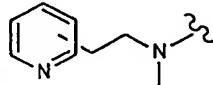
式 (18) 中、 $R^{17s'}$ は水素またはヒドロキシを表す； R^{18s} は水素またはメチルを表す； $R^{21s'}$ はヒドロキシまたはメトキシを表す； R^{AM} は $-NR^{am1}R^{am2}$ を表す
 [式中 R^{am1} および R^{am2} は (1) 同一または異なって 1) 水素、または 2) それぞれ置換基を有していても良い ① C_{1-22} アルキル、② C_{3-8} シクロアルキル、③ 不飽和 C_{3-22} アルキル、④ C_{2-22} アシル、⑤ 不飽和 C_{3-22} アシル、⑥ C_{6-14} アリール、⑦ C_{3-8} シクロアルケニル、⑧ 5 員環ないし 14 員環ヘテロアリール、⑨ アラルキル、⑩ ヘテロアラルキル、⑪ C_{1-22} アルキルスルホニル、⑫ ベンゼンスルホニル、⑬ アゼチジン-2-イル、⑭ ピロリジン-3-イル、⑮ ピペラジン-4-イルまたは⑯ ホモピペラジン-4-イルを表すか、または (2) $NR^{am1}R^{am2}$ が一緒になって置換基を有していても良い 3 員環ないし 14 員環の含窒素非芳香族複素環を表す。

38. 請求項 37 の式 (18) において、

(1) R^{AM} が、

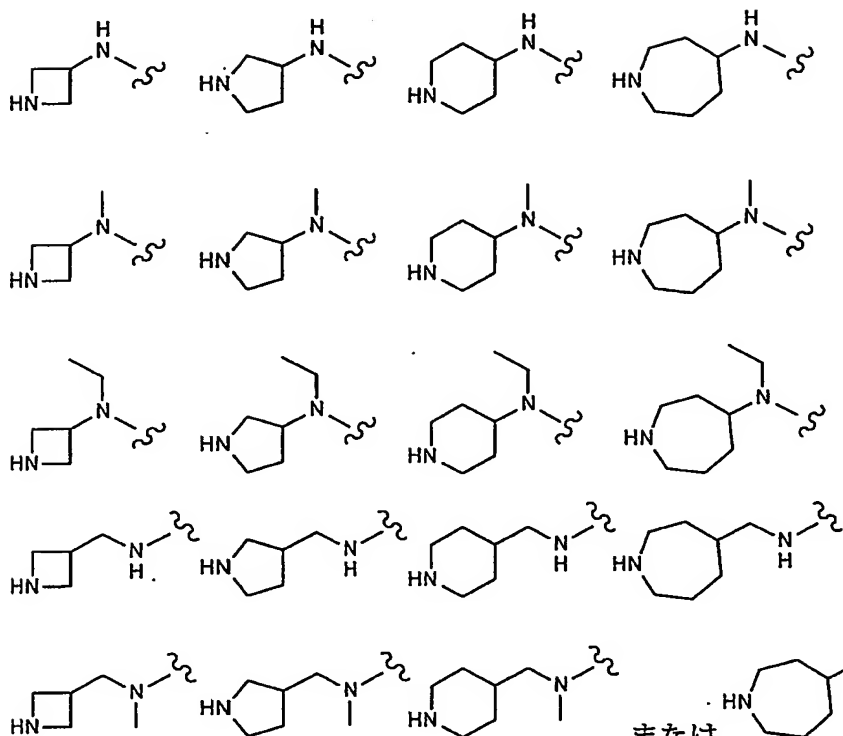




または  で表され、さらに、ヒドロキシ、アミノ、N-メチルアミノ、N-エチルアミノ、N, N-ジメチルアミノ、N, N-ジエチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、モルホリン-1-イル、チオモルホリン-1-イル、ピペラジン-1-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、4-エチルピペラジン-1-イル、N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ、N-(3-ヒドロキシプロピル)アミノ、N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノ、N-(3-ヒドロキシプロピル)-N-メチルアミノ、N-(2-ヒドロキシエチル)-N-エチルアミノ、またはN-(3-ヒドロキシプロピル)-N-エチルアミノの中から選ばれる置換基

を1つないし4つ有していても良い化合物、

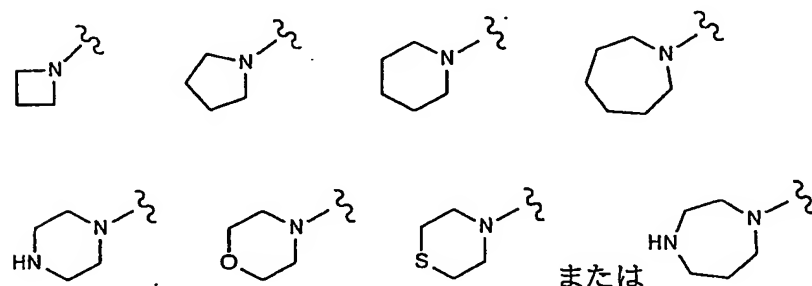
(2) R^{AM} が



で表され、

さらに、メチル、エチル、*n*-プロピル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピルの中から選ばれる置換基を1つないし4つ有していても良い化合物群、および

(3) R^{AM} が、



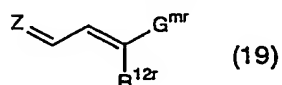
で表され、さらに、

メチル、エチル、*n*-プロピル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、アミノ、*N*-メチルアミノ、*N*-エチルアミノ、*N*,

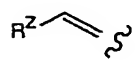
N-ジメチルアミノ、N, N-ジエチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、モルホリン-1-イル、チオモルホリン-1-イルの中から選ばれる置換基を1つまたは2つ有していても良い化合物、

からなる化合物群から選択される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

39. 式(19)で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

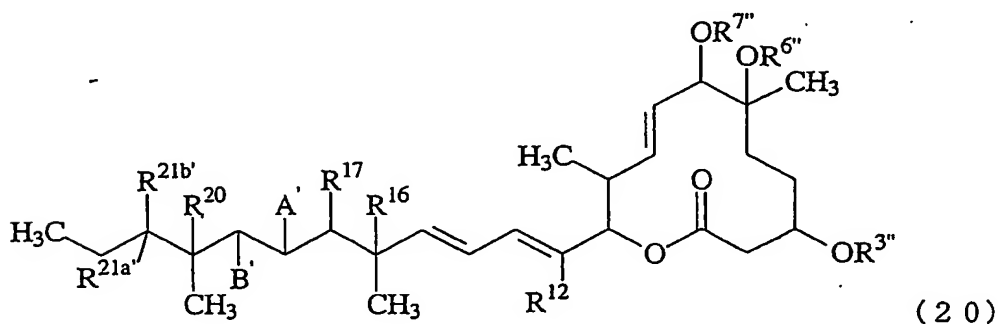


式中、 G^{mr} および R^{12r} は請求項34の式(15)の定義と同義である；Zは酸素または式



{式中、 R^z は(1)水素または(2)置換基およびエポキシ構造を有していても良い C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルケニルまたは C_{1-8} アルキニルを表す}を表す。

40. 式(20)で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。



式(20)中、A'、B' は一緒になって酸素すなわちエポキシ構造を表すか、またはどちらか一方がヒドロキシで他方がクロル、ブロム、ヒドロキシ、メトキシのいずれかを表す；R^{21a'}、R^{21b'}は一緒になって酸素すなわちケトン構造を表すか、またはどちらか一方が水素で他方がヒドロキシ、メトキシ、-OR^mのいずれかを表す；R^{3''}、R^{6''}、R^{7''}は同一または異なって水素、アセチル、-R^mを表す；R¹⁶、R¹⁷、R²⁰は同一または異なって水素、

ヒドロキシ、 $-OR^m$ を表す； R^{12} はメチル、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OR^m$ を表す。

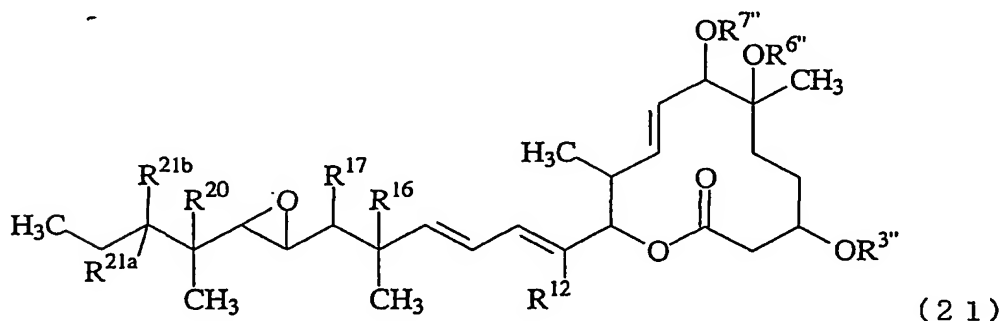
〔ここで、 R^m は C_1 - C_8 アルキル、 C_2 - C_8 アシル、 $R^{b^n}CH_2$ 、 $R^{b^n}CO$ 、 $R^{n^1}R^{n^2}NCO$ をあらわす； R^{b^n} は以下に挙げた置換基を1つ以上有していても良い C_6 - C_{10} アリール、 C_5 - C_{14} ヘテロアリールを表し、 R^{n^1} 、 R^{n^2} は同一または異なって水素、 C_1 - C_8 アルキル、 C_3 - C_7 シクロアルキル、以下に挙げた置換基を1つ以上有していても良いベンジル、または R^{n^1} と R^{n^2} が一緒になってピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、N-置換ピペラジン、モルホリンを表す；

ここで言う置換基は以下を指す。

- a) C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ、 C_2 - C_8 アシル、
- b) フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、
- c) カルボン酸、スルホン酸、カルボン酸エステル、窒素上に置換基を有していても良いカルボキサミド、
- d) ニトロ、アミノ、N-モノ置換アミノ、N,N-ジ置換アミノ、
- e) 水酸基、メルカプタン、 C_1 - C_8 アルキルチオ、 C_1 - C_8 アルキルスルホキサイド、 C_1 - C_8 アルキルスルホン；

但し、請求項1に記載した限定項1、2および3を含む。

41. 式(21)で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。



式(21)中、 R^3 、 R^5 は水素を表し、 R^7 は水素またはアセチルを表し、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{20} は同一または異なって水素、ヒドロキシを表し、 R^{21a} 、 R^{21b} は一緒になって酸素すなわちケトン構造を表すか、どちらか一方がヒドロキシまたはメトキシで他方が水素を表し、 R^{12} はメチルまたは $-CH_2OH$ を表す；

但し、請求項 1 に記載した限定項 1、2 および 3 を含む。

42. 式 (21) において R^3 、 R^6 、 R^{17} が水素であり、 R^7 が水素またはアセチルであり、 R^{16} 、 R^{20} が同一または異なって水素またはヒドロキシであり、 R^{21a} 、 R^{21b} が一緒になって酸素であるか、または一方がヒドロキシで他方が水素であり、 R^{12} がメチルである請求項 41 に記載した化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

43. 式 (21) において R^3 、 R^6 、 R^{17} が水素であり、 R^7 がアセチルであり、 R^{16} 、 R^{17} が同一または異なって水素またはヒドロキシであり、 R^{21a} 、 R^{21b} が一緒になって酸素であるか、または一方がヒドロキシで他方が水素であり、 R^{12} がメチルまたは $-\text{CH}_2\text{OH}$ を表す請求項 41 に記載した化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

44. 式 (21) において R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^{17} 、 R^{20} 、 R^{21a} が水素であり、 R^{16} 、 R^{21b} がヒドロキシであり、 R^{12} がメチルである請求項 41 に記載した化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

45. 式 (21) において R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{21a} が水素であり、 R^{20} 、 R^{21b} がヒドロキシであり、 R^{12} がメチルである請求項 41 に記載した化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

46. 式 (21) において R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{20} 、 R^{21a} が水素であり、 R^{21b} がヒドロキシであり、 R^{12} がメチルである請求項 41 に記載した化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

47. 式 (21) において R^3 、 R^6 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{21a} が水素であり、 R^{20} 、 R^{21b} がヒドロキシであり、 R^7 がアセチルであり、 R^{12} がメチルである請求項 41 に記載した化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

48. 式 (21) において R^3 、 R^6 、 R^{17} 、 R^{20} 、 R^{21a} が水素であり、 R^{16} 、 R^{21b} がヒドロキシであり、 R^7 がアセチルであり、 R^{12} がメチルである請求項 41 に記載した化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

49. 式 (21) において R^3 、 R^6 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{20} が水素であり、 R^{21a} 、 R^{21b} が一緒に

なって酸素であり、 R^7 がアセチルであり、 R^{12} がメチルである請求項41に記載した化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

50. 式(21)において R^3 、 R^5 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{20} 、 R^{21a} が水素であり、 R^{21b} がヒドロキシであり、 R^7 がアセチルであり、 R^{12} がメチルである請求項41に記載した化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

51. 請求項1から50のいずれかに記載した化合物、もしくはその薬理学的に許容されるその塩、またはそれらの水和物から選ばれる少なくとも1種を有効成分とする医薬。

52. 遺伝子発現制御が有効な疾患に対する予防・治療剤としての請求項51に記載の医薬。

53. VEGF産生抑制作用が有効な疾患に対する予防・治療剤としての請求項51に記載の医薬。

54. 血管新生阻害作用が有効な疾患に対する予防・治療剤としての請求項51に記載の医薬。

55. 血管新生阻害剤としての請求項51に記載の医薬。

56. 抗腫瘍剤としての請求項51に記載の医薬。

57. 血管腫治療剤としての請求項51に記載の医薬。

58. 癌転移抑制剤としての請求項51に記載の医薬。

59. 網膜血管新生症治療剤または糖尿病性網膜症治療剤としての請求項51に記載の医薬。

60. 炎症性疾患治療剤としての請求項51に記載の医薬。

61. 変形性関節炎、リウマチ性関節炎、乾せん、または遅延性過敏反応からなる炎症性疾患のための治療剤としての請求項51に記載の医薬。

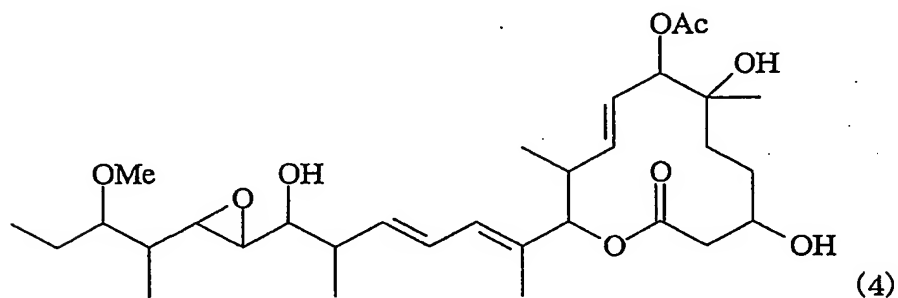
62. アテローム性動脈硬化症治療剤としての請求項51に記載の医薬。

63. 固形腫瘍治療剤としての請求項51に記載の医薬。

64. 固形腫瘍が肺癌、脳腫瘍、乳癌、前立腺癌、卵巣癌、大腸癌、またはメラノーマである請求項63に記載の医薬。

65. 白血病治療剤としての請求項51に記載の医薬。

75. 式(4)で表される化合物を含む血管腫治療剤、癌転移抑制剤、網膜血管新生症治療剤、糖尿病性網膜症治療剤、炎症性疾患治療剤、変形性関節炎治療剤、リウマチ性関節炎治療剤、乾せん治療剤、アテローム性動脈硬化症治療剤、または固形腫瘍治療剤。



76. 固形腫瘍が肺癌、脳腫瘍、乳癌、前立腺癌、卵巣癌、大腸癌、またはメラノーマである請求項75に記載の固形腫瘍治療剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP02/00848

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (See extra sheet.)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
(See extra sheet.)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	BESTMANN, Hans Jürgen et al., Kumulierte Ylide XX. Synthesen (E)- α , β -ungesättigter macrocyclischer Lactone durch intramolekulare Wittig-Olefinierung via Triphenylphosphoranylidene Ketene, Synthesis, 1989, Vol.6, pages 419 to 423; particularly, compounds 11c, 19	1 2-68,72-76
X A	BESTMANN, Jans Jürgen et al., Neue Synthese macrocyclischer Lactone, Angew. Chem., 1983, Vol.95, No.10, pages 810 to 811; particularly, compound 20	1 2-68,72-76
X A	FÜRSTNER, Alois et al., Efficient Total Syntheses of Resin Glycosides and Analogues by Ring-Closing Olefin Metathesis, 1999, Vol.121, pages 7814 to 7821; particularly, compound 57	1 2-68,72-76

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
12 April, 2002 (12.04.02)

Date of mailing of the international search report
23 April, 2002 (23.04.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/00848

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	JP 4-352783 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 07 December, 1992 (07.12.92), Full text (Family: none)	74-76 1-68,72,73
Y A	SEKI-ASANO, Mitsuko et al., Isolation and Characterization of a New 12-Membered Macrolide FD- 895, J. ANTIBIOT., 1994, Vol.47, No.12, pages 1395 to 1401, full text	74-76 1-68,72,73
Y A	WO 00/75126 A1 (The Secretary, Department of Health and Human Services), 14 December, 2000 (14.12.00), Full text & AU 200051798 A	74-76 1-68,72,73
A	GUNAWARDANA, Geewananda et al., Characterization of Novel Macrolide Toxins, Mycolactones A and B, from a Human Pathogen, Mycobacterium ulcerans, J. Am. Chem. Soc. 1999, Vol.121, pages 6092 to 6093, full text	1-68,72-76
A	ROHR, Jürgen, A New Role for Polyketides, Angew. Chem. Int. Ed., 2000, Vol.39, No.16, pages 2847 to 2849, full text	1-68,72-76
A	KOBAYASHI, Jun'ichi et al., Amphidinolide Q, a Novel 12-Membered Macrolide from the Cultured Marine Dinoflagellate Amphidinium SP., Tetrahedron Letters, 1996, Vol.37, No.9, pages 1449 to 1450, full text	1-68,72-76
A	HAMBERG, Mats, New Cyclopentenone Fatty Acids Formed from Linoleic and Linolenic Acids in Potato, Lipids, 2000, Vol.35, No.4, pages 353 to 363, full text	1-68,72-76
A	HAMBERG, Mats, Fatty acid allene oxides II. Formation of two macrolactones from 12, 13(S)-epoxy-9(Z), 11- octadecadienoic acid, Chem. Phys. Lipids, 1988, Vol.46, No.4, pages 235 to 243, full text	1-68,72-76
P,A	WO 02/12533 A2 (Kosan Biosciences, Inc.), 14 February, 2002 (14.02.02), Full text (Family: none)	1-68,72-76

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/00848

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ C07D313/00, 405/14, 407/06, 493/10, 493/04, A61K31/335, 336, 4427, 4523, 455, 4025, 5377, 496, 74, A61P43/00, 7/00, 35/00, 35/04, 29/00, 19/02, 27/02, C12P17/02
(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ C07D313/00, 405/14, 407/06, 493/10, 493/04, A61K31/335, 336, 4427, 4523, 455, 4025, 5377, 496, 74, A61P43/00, 7/00, 35/00, 35/04, 29/00, 19/02, 27/02, C12P17/02
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/00848

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 69-71

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 69-71 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO2/00848

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D313/00, 405/14, 407/06, 493/10, 493/04, A61K31/335, 336, 4427, 4523, 455, 4025, 5377, 496, 74, A61P43/00, 7/00, 35/00, 35/04, 29/00, 19/02, 27/02, C12P17/02

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D313/00, 405/14, 407/06, 493/10, 493/04, A61K31/335, 336, 4427, 4523, 455, 4025, 5377, 496, 74, A61P43/00, 7/00, 35/00, 35/04, 29/00, 19/02, 27/02, C12P17/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	BESTMANN, Hans Jürgen et al., Kumulierte Ylide XX. Synthesen (E)- α , β -ungesättigter macrocyclischer Lactone durch intramolekulare Wittig-Olefinierung via Triphenylphosphoranylidenketen, Synthesis, 1989, Vol. 6, pp. 419-423, 特に、化合物 11c, 19	1 2-68, 72-76
X A	BESTMANN, Hans Jürgen et al., Neue Synthese makrocyclischer Lactone, Angew. Chem., 1983, Vol. 95, No. 10, pp. 810-811, 特に、化合物 20	1 2-68, 72-76

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

12.04.02

国際調査報告の発送日

23.04.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

瀬下 浩一

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

4P 2939

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	FÜRSTNER, Alois et al., Efficient Total Syntheses of Resin Glycosides and Analogues by Ring-Closing Olefin Metathesis, 1999, Vol. 121, pp. 7814-7821, 特に、化合物 5 7	1 2-68, 72-76
Y A	J P 4-352783 A (大正製薬株式会社) 1992. 12. 07, 全文 (ファミリーなし)	74-76 1-68, 72, 73
Y A	SEKI-ASANO, Mitsuko et al., ISOLATION AND CHARACTERIZATION OF A NEW 12-MEMBERED MACROLIDE FD-895, J. ANTIBIOT., 1994, Vol. 47, No. 12, pp. 1395-1401, 全文	74-76 1-68, 72, 73
Y A	WO 00/75126 A1 (THE SECRETARY, DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES) 2000. 12. 14, 全文 & AU 200051798 A	74-76 1-68, 72, 73
A	GUNAWARDANA, Geewananda et al., Characterization of Novel Macrolide Toxins, Mycolactones A and B, from a Human Pathogen, Mycobacterium ulcerans, J. Am. Chem. Soc. 1999, Vol. 121, pp. 6092-6093, 全文	1-68, 72-76
A	ROHR, Jürgen, A New Role for Polyketides, Angew. Chem. Int. Ed., 2000, Vol. 39, No. 16, pp. 2847-2849, 全文	1-68, 72-76
A	KOBAYASHI, Jun'ichi et al., Amphidinolide Q, a Novel 12-Membered Macrolide from the Cultured Marine Dinoflagellate Amphidinium sp., Tetrahedron Letters, 1996, Vol. 37, No. 9, pp. 1449-1450, 全文	1-68, 72-76
A	HAMBERG, Mats, New Cyclopentenone Fatty Acids Formed from Linoleic and Linolenic Acids in Potato, Lipids, 2000, Vol. 35, No. 4, pp. 353-363, 全文	1-68, 72-76
A	HAMBERG, Mats, Fatty acid allene oxides II. Formation of two macrolactones from 12,13(S)-epoxy-9(Z),11-octadecadienoic acid, Chem. Phys. Lipids, 1988, Vol. 46, No. 4, pp. 235-243, 全文	1-68, 72-76
PA	WO 02/12533 A2 (KOSAN BIOSCIENCES, INC.) 2002. 02. 14, 全文 (ファミリーなし)	1-68, 72-76

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 69-71 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲69-71は、治療による人体の処置方法に関するものであって、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。